
**Universidad de Buenos Aires
Facultad de Medicina**



Tesis de doctorado

***Estudio de las características del
procesamiento emocional en la psicosis***

Autor

Méd. Lucas Javier Drucaroff

Director: Prof. Dr. Salvador Martín Guinjoan
Directora asociada: Dra. Mirta Fabiana Villarreal
Área: Ciencias Éticas, Humanísticas y Sociales Médicas

Lugar de trabajo: Fundación Para la Lucha contra las
Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI)

2018

Agradecimientos

Al Prof. Dr. **Salvador Guinjoan**

Mentor. Por formarme como investigador y clínico. Por marcar mi camino dándome la libertad para un desarrollo creativo.

A la Dra. **Mirta Villarreal**

Alma mater. Por enseñarme todo sin pedir nada a cambio. Por tus preguntas y objeciones que me llevan continuamente a superarme.

Al Prof. Dr. **Rodolfo Fahrer**

Patriarca. Por infundirme su enorme responsabilidad asistencial.

Al Dr. **Gustavo Sevlever**

Posibilitador. Por creer en este proyecto y apostar por nuestro trabajo.

A la Méd. **Lucía Fazzito**, la Lic. **Giselle Kozono**, el Méd. **Paulo Francione** y el Méd. **Pablo Frare**

Colaboradores. Por su aporte desinteresado, que permitió llevar a cabo los experimentos de esta tesis.

Al **equipo de investigación de FLENI Psiquiatría**, particularmente: **Stella Sánchez, Hernán Bocaccio, Bárbara Duarte y Carolina Abulafia**

Colegas. Por estar siempre dispuestos a dar una mano y a contagiarme su entusiasmo.

Al Dr. **Daniel Vigo**, al Méd. **Malco Rossi** y al Ing. **Daniel Cerquetti**

Inspiradores. Por potenciarme con su capacidad de trabajo y su honestidad intelectual.

A la Méd. **Elsa Costanzo**

Formadora clínica. Por atemperar mis frustraciones con un pesimismo esperanzador.

A las Dras. **Mariana Castro** y **Delfina de Achával**

Guías. Por marcar la ruta y señalarme el destino.

A los Integrantes del **Servicio de Psiquiatría** y del **Departamento de Diagnóstico por Imágenes de FLENI**

Cooperadores. Por su profesionalismo y buena predisposición para constantemente aportar en todo lo que fuese necesario.

A la **Universidad de Buenos Aires, FLENI** y **CONICET**

Producción. Por formarme, facilitarme todas las herramientas y factibilizar la realización de esta tesis.

A **Maru**

Compañera. Porque tu mera presencia y tu amor hace que todo tenga más sentido.

A **Camilo**

Motivador. Porque tu llegada sumó a la escritura de esta tesis un desafío grande y una alegría infinitamente mayor.

A mis **padres**

Moldeadores. Por inculcarme rigurosidad y apertura de pensamiento.

A **Beba**

Hada madrina. Por tus ganas de verme triunfar y ser feliz, que siempre han sido y serán un motor para lograrlo.

A mi **familia**, particularmente Sandra, Joaquín, Rey, Ivi, Bruno, Sophie, Toto y Susana; y a mis **amigos**, particularmente: Nahue, Pablo B., Pablo T., Obre, Euge, Juan, Nano, Nico, Fran y JP

Amenizadores. Por su incondicionalidad. Por incontables momentos de disfrute y esparcimiento que me energizan día a día.

A los **voluntarios sanos**

Coprotagonistas. Por ceder su tiempo y poner el cuerpo.

A los **pacientes** y sus **familiares**

Protagonistas. Por ceder su tiempo y poner el cuerpo. Por confiar en nuestra vocación para desarrollar el conocimiento que esperamos logre mejorar su calidad de vida en un futuro lo más cercano posible.

Índice

Resumen	5
Abstract	9
Abreviaturas y glosario	11
1. Introducción	
1.1. Esquizofrenia y psicosis	14
1.1.1. Concepción nosológica y diagnóstico	14
1.1.1.1. Descripciones nosológicas iniciales y evolución histórica	14
1.1.1.2. Definiciones diagnósticas actuales	30
1.1.2. Epidemiología e impacto en salud pública	39
1.1.3. Etiología, fisiopatología y terapéutica	44
1.1.3.1. Riesgo genético	44
1.1.3.2. Teorías fisiopatológicas	49
1.1.3.3. Tratamientos	54
1.1.3.3.1. Farmacológicos y neuromoduladores	54
1.1.3.3.2. Psicológicos, psicosociales y cognitivos	60
1.2. Procesamiento emocional	64
1.2.1. Heredabilidad, mecanismos e impacto en el funcionamiento social	64
1.2.2. Afección en pacientes con esquizofrenia y psicosis	74

1.3. Resonancia magnética funcional	80
1.3.1. Generalidades	80
1.3.1.1. Rol actual en las neurociencias	80
1.3.1.2. Señal BOLD, principios físicos y fisiológicos	83
1.3.1.3. Relación señal/ruido	86
1.3.2. Análisis tradicional univariado	89
1.3.2.1. Descripción del método	89
1.3.2.2. Diseño de experimentos	94
1.3.2.3. Aplicación en el estudio del procesamiento emocional	98
1.3.2.4. Aplicación en el estudio de la esquizofrenia y las psicosis	101
1.3.3. <i>Análisis multivariado de patrones</i>	105
1.3.3.1. Características generales y potencialidad	105
1.3.3.2. Aplicación en el estudio del procesamiento emocional	109
1.3.3.3. Aplicación en el estudio de la esquizofrenia y las psicosis	112
1.4. Hipótesis	114
 2. Objetivos	
2.1. Objetivos generales	118
2.2. Objetivos específicos	119

3. Materiales y métodos

3.1. Participantes	122
3.2. Experimentos	124
3.3. Adquisición de las neuroimágenes funcionales	128
3.4. Análisis tradicional univariado de resonancia magnética funcional	129
3.4.1. Preproceso	130
3.4.2. Modelado y análisis grupal	131
3.5. Desarrollos metodológicos en <i>análisis multivariado de patrones</i>	133
3.5.1. Principios generales	134
3.5.1.1. <i>Preproceso</i>	134
3.5.1.2. <i>Modelo por ensayos individuales</i>	135
3.5.1.3. <i>Selección de características</i>	138
3.5.1.4. Clasificación	148
3.5.2. Aplicaciones puntuales	152
3.5.2.1. Análisis cerebral global	157
3.5.2.2. Análisis por <i>regiones de interés</i>	161
3.5.2.3. Análisis hemisférico y de lateralización	165
3.5.2.4. Análisis intersujeto	169

4. Resultados

4.1. Análisis tradicional univariado de resonancia magnética funcional	174
4.2. <i>Análisis multivariado de patrones</i>	186
4.2.1. Análisis cerebral global	186
4.2.2. Análisis por <i>regiones de interés</i>	190
4.2.3. Análisis hemisférico y de lateralización	198
4.2.4. Análisis intersujeto	203

5. Discusión

5.1. Análisis tradicional univariado de resonancia magnética funcional	208
5.2. <i>Análisis multivariado de patrones</i>	219
5.2.1. Análisis cerebral global	219
5.2.2. Análisis por <i>regiones de interés</i>	227
5.2.3. Análisis hemisférico y de lateralización	245
5.2.4. Análisis intersujeto	254

6. Conclusiones

257

7. Bibliografía

269

Resumen

Las psicosis son un conjunto de cuadros clínicos que se asocian con un elevado impacto en salud pública, el trastorno paradigmático del grupo es la esquizofrenia. Hasta el momento no se dispone de ninguna prueba ni biomarcador que pueda brindar una orientación diagnóstica objetiva.

El procesamiento emocional se encuentra entre las funciones alteradas en estos trastornos. Puntualmente, el reconocimiento de estímulos socio-emocionales ha sido propuesto como el biomarcador neuroimagenológico con mayor potencialidad para los aspectos cognitivos de la esquizofrenia.

La resonancia magnética funcional tiene un rol preponderante en las neurociencias, ya que puede identificar activaciones cerebrales suscitadas consistentemente en grupos de sujetos por determinado tipo de estímulo. Sin embargo, entre sus limitaciones está la necesidad de promediar la actividad observada ante estímulos similares en cada sujeto, y entre los diferentes sujetos del grupo. En años recientes se ha descripto el análisis multivariado de patrones, el cual permite superar esta limitación mediante la identificación de patrones individuales de activación. No obstante, su uso para el estudio del procesamiento emocional en las psicosis ha sido sumamente escaso.

El objetivo de esta tesis fue desarrollar y aplicar técnicas de análisis multivariado de patrones para el estudio del procesamiento emocional en las

psicosis. Se elaboraron específicamente cuatro técnicas: (1) análisis cerebral global, (2) análisis por regiones de interés, (3) análisis de la lateralización hemisférica, y (4) análisis intersujeto.

Las hipótesis fueron que los pacientes con esquizofrenia procesan a nivel cerebral los estímulos emocionales de una forma deficitaria, y que las técnicas de análisis multivariado de patrones son útiles para estudiar el procesamiento emocional en pacientes con psicosis.

Se objetivaron diversas diferencias en el procesamiento cerebral de los estímulos entre el grupo de sujetos sanos y el de pacientes con esquizofrenia. Para casi la totalidad de los hallazgos estadísticamente significativos se encontraron activaciones menos identificables en los pacientes, esto apoya ambas hipótesis del estudio. En conjunto, los resultados describen dos mecanismos deficitarios diferentes: falta de diferenciación entre estímulos alegres y neutros, posiblemente por alteración en mecanismos de procesamiento espontáneo; y diferenciación disminuida entre estímulos tristes y neutros, posiblemente por afección de mecanismos activos de procesamiento. Además, no se vieron patrones de activación generalizables en el grupo de pacientes con esquizofrenia, lo que podría relacionarse con la heterogeneidad fisiopatológica del trastorno.

Para concluir, el perfeccionamiento de estas técnicas de análisis podría servir como un sustento empírico para las definiciones y diagnósticos futuros

en salud mental.

Palabras clave: psicosis, esquizofrenia, procesamiento emocional, fMRI, MVPA

Abstract

Psychotic syndromes are associated with high public health impact. Schizophrenia is the most important of these disorder. At the present time, there are no objective tests or biomarkers which can subserve diagnosis.

Emotional processing is among the altered functions in patients who suffer from these disorders. Specifically, recognition of socio-emotional stimuli has been proposed as the most promising potential neuroimaging biomarker of cognition in schizophrenia.

Functional magnetic resonance imaging has a prominent role in neurosciences, given the possibility of identifying consistent brain activations elicited by specific stimuli in a group of individuals. However, the need for averaging the resulting activity within each subject, and between all subjects in the group, is an important limitation. Recently, *multivariate patter analysis* (MVPA) has been described. It is a set of techniques which can overcome the aforementioned limitation by identifying individual patterns of activation. There is a paucity in the use of MVPA for the study of emotional processing in psychosis.

The objective of the present work has been to develop and apply MVPA for the study of emotional processing in psychosis. Four variants of these techniques were elaborated: (1) whole brain analysis, (2) *region of interest*

analysis, (3) hemispheric and lateralization analysis, and (4) intersubject analysis.

Hypotheses were: patients with schizophrenia have a deficit in brain processing of emotional stimuli; and MVPA is useful for the study of emotional processing in psychosis.

There were several differences in brain processing of emotional stimuli between the control group and the schizophrenia patient group. Almost all statistically significant findings less identifiable patterns of activation in patients, which supports both hypotheses of this study. Taken together, these results show two different mechanisms for deficits in schizophrenia: lack of differentiation between happy and neutral stimuli possibly due to alteration in spontaneous processing mechanisms, and diminished differentiation between sad and neutral stimuli possibly due to disturbance in active processing mechanisms. Furthermore, patterns of brain activation could not be generalized in schizophrenia patients. This could be related to heterogeneity in the physiopathology of this disorder.

In conclusion, the improvement of MVPA techniques could subserve future definition and diagnosis of mental health disorders.

Keywords: psychosis, schizophrenia, emotional processing, fMRI, MVPA

Abreviaturas y glosario

BOLD: señal dependiente del nivel de oxígeno sanguíneo (Blood-Oxygen-Level Dependent). Es una señal cuya medición a través de fMRI permite inferir la actividad neuronal asociada con determinadas tareas.

CIE-10: Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión.

Conjunto de entrenamiento: subdivisión de la muestra general, que el algoritmo clasificador utiliza para "aprender" (machine learning) cómo categorizar a los elementos del *conjunto de prueba*.

Conjunto de prueba: (o conjunto de ejemplo). Subdivisión de la muestra general, que el algoritmo clasificador categoriza como perteneciente a una de las clases presentes en el *conjunto de entrenamiento*.

DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Clasificación de los trastornos mentales elaborada por la Asociación Estadounidense de Psiquiatría. Proporciona descripciones taxativas de las categorías diagnósticas, con el fin de que los clínicos e investigadores de las ciencias de la salud puedan diagnosticar, estudiar e intercambiar información con una base taxonómica común.

fMRI: resonancia magnética funcional (functional Magnetic Resonance Imaging).

HRF: función de la respuesta hemodinámica (Hemodynamic Response Function).

La HRF canónica es la forma estándar de la señal BOLD que se espera capturar mediante fMRI en caso de que exista activación.

MVPA: análisis multivariado de patrones (Multivariate Pattern Analysis) En otros trabajos se refiere a las mismas técnicas como Multivoxel Pattern Analysis, utilizando las mismas siglas. Preferimos el término análisis multivariado de patrones, dado que a lo largo de esta tesis no solo se utilizan *vóxeles* como dato primario para este tipo de análisis.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

SPM: Statistical Parametric Mapping. Es uno de los softwares más usados para el análisis de las resonancia magnéticas funcionales. Utilizado en una parte sustancial de los procesos de análisis de esta tesis. Página web: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

Vóxel: (volumetric pixel). Es la unidad mínima procesable que se obtiene de la resonancia magnética para componer las imágenes encefálicas. Su forma es cúbica. Es el equivalente del píxel en un objeto de 2 dimensiones.

1. Introducción

1.1. Esquizofrenia y psicosis

1.1.1. Concepción nosológica y diagnóstico

1.1.1.1. Descripciones nosológicas iniciales y evolución histórica

Según revisiones recientes [Burguy 2008] la primera mención del concepto de psicosis en la literatura médica data del año 1841, en un texto del médico alemán Karl Friedrich Canstat. Sin embargo, por largo tiempo fue atribuida al austríaco Ernst von Feuchtersleben. Ambos autores consideraban a la psicosis como un trastorno cuya causa estaba relacionada con una "*debilidad somática a nivel cerebral*" en combinación con una "*vulnerabilidad psíquica*".

En cuanto al concepto de esquizofrenia, los manuales de clasificación actuales reconocen como una influencia fundacional a las descripciones nosológicas elaboradas por Emil Kraepelin y plasmadas en la sexta versión de su manual de psiquiatría, publicado en el año 1899. El autor alemán utilizó para nombrar a este trastorno el término "*Demencia Precoz*", acuñado por el psiquiatra francés Bénédict Morel en 1853. Al referirse en forma general a la demencia precoz, Kraepelin atribuía gran relevancia a varios aspectos relacionados con la emoción, aquí se transcribe un fragmento de su obra:

[...], impresiona que existen dos principales grupos de trastornos que

caracterizan la enfermedad. Por un lado observamos un debilitamiento de aquellos estímulos de la emoción que permanentemente producen los motivos de la volición.

En conexión con esto, la vivacidad mental y el impulso a la actividad se apagan. Los resultados de esta parte del proceso mórbido son apagamiento emocional, fracaso de la actividad mental, pérdida de dominio sobre la volición, del esfuerzo, y de la capacidad para acciones independientes. El núcleo de la personalidad es por consiguiente destruido, [...]. Con la destrucción de la voluntad personal, se pierde también la posibilidad de ulteriores desarrollos, los cuales dependen enteramente de la actividad de la volición. Lo que permanece es, en el dominio del conocimiento y del trabajo práctico, principalmente lo que ha sido previamente aprendido. Pero esto también tarde o temprano irá a la ruina a menos que el empuje real interno que está fallando sea reemplazado por estímulos externos que despierten a una práctica continua. [...] La rapidez con la cual la demencia, a veces permanente y profundamente asentada, se desarrolla en el terreno de las actividades intelectuales también sugiere que ellas así mismo pueden ser dañadas por la enfermedad, aunque son regularmente afectadas en mucho menor grado que la vida emocional y la volición. Vale la pena hacer constar de todos modos, que la memoria y las destrezas mentales adquiridas pueden ocasionalmente estar preservadas en un modo sorprendente cuando hay destrucción completa y final de la personalidad como tal.

El segundo grupo de trastornos que dan a la demencia precoz su particular

sello, ha sido apreciado en detalle especialmente por Stransky. Consiste en la pérdida de la unidad interior de las actividades del intelecto, emoción y volición en sí mismas y entre unas y otras. [...].

Esta destrucción se nos presenta en los trastornos de la asociación descritos por Bleuler, en la incoherencia del tren de los pensamientos, en los agudos cambios del ánimo tanto como en las intermitencias y descarrilamientos en las acciones. Pero además se pierde más o menos la estrecha conexión entre pensamiento y sentimiento, entre deliberación y actividad emocional por un lado, y las acciones por otro lado. Las manifestaciones emocionales no corresponden al contenido de las representaciones. [...] Es justamente este desacuerdo entre representación y emoción que otorga a su conducta el sello de infantil. [...].

Las acciones de los pacientes no son, como en la gente sana, la expresión de su temperamento y visión de la vida, no son guiadas por la elaboración de las percepciones, por deliberación y disposición del ánimo, sino son el resultado incalculable de influencias externas casuales, y de impulsos, impulsos cruzados e impulsos contrarios, que se presentan, similarmente por casualidad, en el interior. [...].

Según me parece, hay una conexión interna entre los dos grupos de trastornos aquí distinguidos. Lo que forma nuestra experiencia en un edificio firmemente argamasado, en el cual cada parte debe ajustarse a la otra y subordinarse a un plan general, son los conceptos y representaciones generales. La calma pareja de nuestro temple, la pronta victoria sobre choques

súbitos, son garantizadas por las emociones generales superiores; por un lado actúan como un freno, y por otra parte otorgan al terreno basal de nuestro temple un cierto colorido aun cuando no se producen estímulos emocionales causados por experiencias especiales internas o externas. Por último, la unidad interna de nuestra voluntad es determinada por las direcciones generales de la volición la cual está siempre viva en nosotros, y la cual es producto de nuestro desarrollo personal y generacional. Podemos por lo tanto esperar que un debilitamiento o una aniquilación de la influencia que concepciones generales, emociones superiores, y las direcciones duraderas de la volición ejercitan sobre nuestro pensamiento, sentimiento, y actividades, deben causar esa fragmentación interna, esos trastornos, que encontramos en la forma de la demencia precoz. Me parece que los trastornos observados en los pacientes y las quejas que producen, apuntan justamente a un daño a los asentamientos generales de nuestro desarrollo psíquico, como éste constituye la esencia de nuestra personalidad. Las direcciones generales de la volición y así mismo las emociones superiores podrían formar el primer punto de ataque. Pero el instrumento de las representaciones generales y su influencia reguladora sobre el tren del pensamiento perderían luego su valor cuando ya la voluntad no fuera capaz de mantenerlo más tiempo [...]. Traducción: [Meijer 1994].

Kraepelin fue el principal impulsor de una práctica psiquiátrica que debía ser "análoga a la práctica en medicina general", la cual se basa en el estudio y seguimiento de casos individuales de enfermedad, que (luego de separar lo accidental y no esencial) nos conducirá a delinear formas particulares de

enfermedad. Con un criterio profundamente biologicista, afirmaba (respecto de la anatomía, la etiología y la sintomatología de las psicosis) que si estuviéramos en posesión de un conocimiento exhaustivo de este grupo de enfermedades en alguno de estos tres aspectos, podríamos lograr un sistema de clasificación abarcativo y fundamental, y que la clasificación alcanzada tomando como punto de partida cualquiera de esos tres aspectos, tendría una enorme coincidencia con la clasificación obtenida mediante los otros dos. Una de las principales críticas que históricamente ha recibido la conceptualización nosológica elaborada por Emil Kraepelin es la de no considerar la individualidad del paciente, la de estar centrado exclusivamente en la enfermedad [Hoenig 1983].

Entre los autores que lideraron las críticas en esta línea se encuentra el psiquiatra suizo Eugen Bleuler, responsable de introducir el término *esquizofrenia* (del alemán *Schizophrenie*, y este del griego *σχίζειν* *schízein* 'escindir', *φρήν*, *φρενός* *phrén*, *phrenós* 'mente' [RAE 2014]). Siendo coetáneo de Kraepelin, reconoce su rol fundacional en la conceptualización de la demencia precoz como una entidad nosológica concreta pero discrepa con la idea de una expresión sintomática que se encuentre enteramente determinada por el proceso fisiopatológico. En 1908 afirmaba en un trabajo publicado junto a su discípulo Carl Gustav Jung, que "*Hacemos una clara diferencia entre la enfermedad física y sus síntomas, que son casi exclusivamente psíquicos*" [Hoenig 1983].

En el año 1911 Bleuler publica "*Demencia precoz, o el grupo de las esquizofrenias*". En dicho texto acuña para la enfermedad el nombre de *esquizofrenia* y lo describe como un grupo de trastornos en los que predomina un "*desdoblamiento*" o "*disociación*" de las funciones psíquicas. Según afirma, en los casos en que la enfermedad es clara, se observa que diferentes conjuntos de complejos psíquicos representan la personalidad del sujeto en forma alternante, cuando esto ocurre el resto de los conjuntos de ideas e impulsos son separados y quedan parcial o totalmente impotentes [Moskowitz y Heim 2011]. Esta concepción radicalmente distinta en cuanto a la expresión sintomática asociada al trastorno, sumado a las diferencias fundamentales con las descripciones de Kraepelin en lo referido al curso evolutivo, condujeron a Bleuler hacia el desarrollo del nuevo término para referirse a la "demencia precoz". Bleuler afirma:

[...] Designamos con el término demencia precoz o esquizofrenia a un grupo de psicosis cuyo curso es a veces crónico, y a veces está marcado por ataques intermitentes, y que puede detenerse o retroceder en cualquier etapa, pero que no permite una completa restitutio ad integrum. La enfermedad se caracteriza por un tipo específico de alteración del pensamiento, de los sentimientos, y de la relación con el mundo exterior, que en ninguna otra parte aparece bajo esta forma particular.

Bleuler dividió la sintomatología presente en la esquizofrenia utilizando dos dicotomías diferentes y complementarias. Por un lado, planteó un enfoque con

el objetivo de discernir al respecto del diagnóstico, diferenciando la esquizofrenia de otros trastornos. En este sentido postuló la existencia de síntomas fundamentales, particularmente característicos de la esquizofrenia, entre los que se encuentran trastornos de la afectividad. En contraposición, existen síntomas accesorios que están presentes tanto en la esquizofrenia como en otros trastornos. Los síntomas fundamentales (frecuentemente denominados las 4 "A" de la esquizofrenia) son vistos como una modificación permanente en la personalidad, y están representados por las siguientes manifestaciones: 1. *trastornos de asociación*; 2. *trastornos de la afectividad*; 3. *ambivalencia*; y 4. *autismo*. Los síntomas accesorios (que incluyen *alucinaciones, ideas delirantes, estupor, discurso desorganizado, síntomas catatónicos* y otros) son entendidos como fluctuantes e inespecíficos. Por otro lado, intentando describir ciertos procesos fisiopatológicos subyacentes a las alteraciones observadas en la esquizofrenia, Bleuler planteó una segunda dicotomía, que divide la sintomatología en síntomas primarios y secundarios. Los síntomas primarios son considerados una expresión directa de los procesos suscitados por la enfermedad somática, mientras que los síntomas secundarios son explicados como: "*parcialmente las funciones psíquicas operando bajo condiciones alteradas y parcialmente el resultado de intentos de adaptación a las perturbaciones primarias, con mayor o menor éxito*" [Raskin 1975]. El mismo Emil Kraepelin tomó nota de estas descripciones, pero consideró la diferenciación entre síntomas primarios y secundarios una

elaboración "puramente artificial". En cuanto a la segunda dicotomía (síntomas fundamentales vs. accesorios) le dio cierto crédito a la consideración de características que pueden ser demostradas con mayor o menor claridad en todos los casos de la enfermedad (síntomas fundamentales), aunque consideró a los síntomas accesorios como "manifestaciones circunstanciales vagamente relacionadas con la esencia del trastorno" [Hoenig 1983].

Por su parte, el psiquiatra y filósofo alemán (proscrito por el nazismo) Karl Jaspers, nombrado doctor honoris causa por las universidades de París, Ginebra, Basilea, Lausana y Heidelberg, quien se vio inspirado para el estudio de la medicina por la obra de Emil Kraepelin y completó su formación en la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Heidelberg [Janzarik 1998] (donde Kraepelin llevó a cabo sus estudios y desarrolló sus teorías sobre la demencia precoz), también era crítico de la fundamentación marcadamente somática que se encontraba tras la sistematización elaborada por Kraepelin, y que establecía una gran distancia con la subjetividad de los pacientes. Jaspers festejó "la reintroducción de la psique" en el concepto de esquizofrenia por parte de Bleuler [Hoenig 1983]. Pese a que siempre reconoció la validez de las categorías psicopatológicas descritas por Kraepelin, mostraba su preocupación por evitar limitar la psiquiatría exclusivamente a lo que podía desprenderse de una causalidad somática. Jaspers afirmó que *"el sujeto de la psiquiatría es el hombre, no solamente su cuerpo; su cuerpo incluso menos que el resto, principalmente su psique, su personalidad, el hombre en si mismo"*

[...]" . Habiendo marcado sus desacuerdos con las ideas de Kraepelin, Jaspers cristalizó la limitación metodológica que lo distanciaba también de la elaboración de Bleuler respecto de los síntomas primarios y secundarios, afirmando que:

Las conexiones por significado son algo enteramente diferente a las conexiones causales. Por ejemplo, entendemos o vemos un significado en el comportamiento motivado; mientras que explicamos causalmente un movimiento suscitado por la activación de un nervio [...]. En la investigación con humanos el análisis de conexiones por significado y conexiones causales interactúan sutilmente de manera compleja, pero con una reflexión metodológica pueden ser claramente distinguidas y separadas. [Hoenig 1983].

Por otro lado, Jaspers era crítico de las discusiones entre las diferentes escuelas al respecto de los límites en la definición de la demencia precoz. Afirmaba que debido al completo desconocimiento al respecto de sus causas, las fronteras de la demencia precoz iban alternando entre extenderse y contraerse, emulando un movimiento pendular. Según él, cuando se colocó en primer plano a la forma psicológica esencial del trastorno (escuela que identifica con Bleuler) su diagnóstico se vio exageradamente aumentado; mientras que la enfermedad se vio "indudablemente angostada" cuando se otorgó más peso al curso ("recuperación con introspección o no"). A esta última escuela la identifica con Karl Wilmanns, probablemente para no nombrar a Emil Kraepelin.

Dentro del ámbito de la psiquiatría, uno de los más destacados seguidores de Karl Jaspers fue Kurt Schneider, quien se convertiría en decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Heidelberg (en parte gracias a la recomendación de Jaspers) al finalizar la segunda guerra mundial [Janzarik 1998]. Kurt Schneider argumentaba en favor del pragmatismo que, según él, debe guiar el ejercicio de la psiquiatría clínica, en oposición a discusiones fisiopatológicas para cuya resolución no se disponía (ni se dispone actualmente) de un conocimiento biológico certero. En 1925 Schneider afirmaba:

Dentro de la rica variedad de posibles cuadros clínicos, la esquizofrenia y la ciclotimia son dos tipos. Esto introduce una gran relatividad a la clasificación de las psicosis endógenas. En este sentido, la pregunta sobre un 'diagnóstico correcto o incorrecto' disminuye su rigor; las discusiones entre diferentes escuelas disminuyen su aspereza; ya no tiene sentido pelear sobre cuestiones como, por ejemplo, si la melancolía involutiva 'pertenece' a la enfermedad maníaco-depresiva o no, sino simplemente sobre si sería más práctico incluirla o más oportuno no hacerlo. Lo mismo aplica a la relación entre la esquizofrenia y la demencia paranoide, las parafrenias, los delirios de invasión preseniles, descritos por Kraepelin, la paranoia involutiva de Kleist, o los sensibles delirios de referencia por Kretschmer [...]. Prefiero largamente el uso de dichas nuevas creaciones antes que un retorno gradual hacia la psicosis única [...].

En los que respecta a la 'corrección o incorrección' biológica de dichas

separaciones y fusiones de varios cuadros psicóticos algún día, eso esperamos, será decidido por la investigación somática [...]. Por eso a menos que uno desee abandonar completamente la psiquiatría clínica, la tarea de hallar agrupaciones psicológicas persistirá. Esta, sin embargo, es una clasificación según tipos útiles: la psiquiatría clínica es una ciencia pragmática. [Hoenig 1983].

Como se verá en el capítulo siguiente (1.1.1.2. Definiciones diagnósticas actuales), la definición de entidades nosológicas en psiquiatría (incluyendo a las psicosis) a nivel mundial en las últimas décadas ha estado determinada principalmente por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) de la Asociación Psiquiátrica Estadounidense (APA) [APA 1980; APA 1994; APA 2000; APA 2013]. Esta suerte de consenso global se alcanzó a partir de la tercera edición de dicho manual [APA 1980].

Es probable que el éxito del DSM-III a nivel internacional haya estado asociado más a razones pragmáticas que al valor intrínseco del manual. Hasta la publicación del DSM-III, las clasificaciones no incluían una definición taxativa de los trastornos mentales. Tanto el DSM-II como la versión vigente al momento de la *Clasificación Internacional de Enfermedades* de la OMS (CIE-9) brindaban descripciones generales de las enfermedades y trastornos que definían. La creciente necesidad en el ámbito de la psiquiatría de contar con definiciones operativas para fines tanto clínicos como de investigación, sumada al hecho de que gran parte de dicha investigación provenía de los Estados

Unidos, muy probablemente haya hecho que con rapidez la clasificación plasmada en el DSM-III fuera concebida como la taxonomía más adecuada y que su aplicación se haya extendido a innumerables instituciones psiquiátricas a lo largo y ancho del planeta.

En lo referido a la esquizofrenia, en el DSM-III [APA 1980] se decidió angostar el espectro sindromático que quedaría incluido en dicho diagnóstico. Según lo expresado por el jefe del comité de elaboración del manual, Robert L. Spitzer, las motivaciones para definir la esquizofrenia de la forma en que lo hacía el DSM-III fueron las siguientes: mejorar la confiabilidad (reduciendo la variabilidad en el diagnóstico establecido por diferentes profesionales); reflejar hallazgos científicos recientes; establecer una relación más estrecha entre diagnóstico y pronóstico/tratamiento; minimizar la estigmatización asociada al diagnóstico (dejando por fuera del diagnóstico a subgrupos previamente definidos de la esquizofrenia, que se asocian con buen desempeño y pronóstico); tener aceptación en el ámbito de la psiquiatría clínica; reducir las diferencias entre las prácticas diagnósticas estadounidenses y las del resto del mundo; y permitir al clínico expresar la incertidumbre en un diagnóstico (incluyendo el concepto de "trastorno psicótico de tipo indefinido") [Spitzer y cols. 1978].

El diagnóstico en la versión original del DSM-III estaba basado en seis elementos con criterios específicamente definidos: A) síntomas característicos;

B) deterioro en el funcionamiento; C) 6 meses de duración de la enfermedad; D) ausencia de un síndrome afectivo mayor; E) comienzo antes de los 45 años de edad; y F) ausencia de causa orgánica.

Siete años luego de su publicación, la Asociación Psiquiátrica Estadounidense (APA) editó la versión revisada del manual [APA 1987]. En esta revisión se realizaron pequeños cambios dentro de los criterios A (síntomas) y C (duración). Pero las modificaciones mayores fueron la eliminación del criterio E (dejando de especificar una edad de comienzo) y la incorporación de un nuevo criterio, que requería de alucinaciones o delirios prominentes en el caso de antecedentes personales de un trastorno autista.

Entre las más agudas críticas hacia las modificaciones realizadas en la definición de esquizofrenia, se encontraron las provenientes de un estudio epidemiológico que incluyó 532 pacientes internados crónicos con diagnóstico de esquizofrenia según DSM-III, que fueron seguidos durante 15 años en promedio. En el trabajo se comparó al grupo de pacientes que según el DSM-III-R dejó de ser diagnosticado con esquizofrenia contra el grupo de pacientes que, según la nueva definición, continuaba recibiendo dicho diagnóstico. No se encontraron diferencias entre ambos grupos para ninguna de las variables estudiadas, ni para las retrospectivas: edad, género, estado civil, coeficiente intelectual, inteligencia premórbida, funcionamiento pronosticado y duración de las hospitalizaciones previas; ni para las prospectivas: trabajo, socialización,

sintomatología, hospitalizaciones posteriores y funcionamiento global [Fenton y cols. 1988].

Los autores del trabajo exponen que en el DSM-III-R se asumió que logrando una mayor uniformidad en el agrupamiento según entidad nosológica, tanto en términos fenomenológicos como pronósticos, se facilitaría la identificación de correlatos biológicos para la esquizofrenia. Si bien (fruto del cambio de definición) el grupo de pacientes diagnosticados con esquizofrenia puede ser más homogéneo, los hallazgos no sugieren que tal aumento en la homogeneidad ocasione una mejoría en el establecimiento del pronóstico clínico de los pacientes. Además, la reducción de la heterogeneidad sintomática no necesariamente contribuiría con el hallazgo de correlatos biológicos para la esquizofrenia, debido a la intrínseca variabilidad sintomática y etiológica que encierra dicho trastorno, en el cual múltiples etiologías podrían causar sintomatologías similares, y una misma etiología podría expresarse mediante sintomatologías diversas. El trabajo finaliza con la frase: "el progreso de la ciencia se verá impedido si nos vemos forzados a reinventar la rueda cada 7 o 10 años" [Fenton y cols. 1988].

En ese sentido, sin plantearlo específicamente en estos términos, la crítica también apunta a la contradicción que se observa en el DSM entre uno de los principales objetivos que expresa tener: homogeneizar las definiciones nosológicas en psiquiatría para todos los rincones de la geografía; y el efecto

colateral de modificar dichas definiciones sin razones de peso científicamente válidas: romper innecesariamente esa deseada homogeneidad a lo largo de la historia. Efectivamente, la Asociación Psiquiátrica Estadounidense (APA) introdujo nuevas modificaciones a la definición de esquizofrenia en la siguiente versión del manual, 7 años después [APA 1994]; en una revisión de dicha versión, 6 años más tarde [APA 2000]; y por último en la versión más reciente del DSM [APA 2013], cuya publicación fue demorada probablemente debido a las críticas académicas que recibió el texto aún antes de salir a la luz y a objeciones por parte de las empresas de seguros médicos estadounidenses. La introducción de modificaciones en cada una de las nuevas versiones del manual expone, además de una base científica no del todo sólida, una sorprendente falta de pragmatismo.

Como puede apreciarse en el sucinto *racconto* realizado a lo largo de este capítulo, el concepto de *esquizofrenia* (como paradigma de la *psicosis*) ha estado signado por un marcado dinamismo, fruto de las continuas discusiones suscitadas entre los defensores de diferentes concepciones de la enfermedad psiquiátrica. Este fenómeno quizás tenga su explicación en la falta de marcadores biológicos que nucleen a cada una de estas entidades nosológicas definidas en los manuales de clasificación de los trastornos mentales. Ya que, como se repasará con más detalle en los próximos capítulos, no se ha cristalizado la convicción que tenía Emil Kraepelin al considerar que la sintomatología de las psicosis sería claramente explicada por determinadas

etiologías y hallazgos anatómicos.

Ante esta deuda pendiente del campo de la salud mental, nuestro grupo se ha avocado en los últimos años al estudio, mediante técnicas difundidas de neuroimágenes, de ciertos déficits puntuales sufridos por los pacientes con psicosis, mayormente en la cognición social en general, y en menor medida en el procesamiento emocional en particular [de Achaval y cols. 2010; de Achaval y cols. 2012; de Achaval y cols. 2013; Goldschmidt y cols. 2014; Villarreal y cols. 2014; Castro y cols. 2015; Guinjoan y cols. 2015; Drucaroff y cols. 2016]. Para la profundización de este conocimiento pueden resultar particularmente útiles los datos que se obtengan de la aplicación de las técnicas novedosas para el análisis de las neuroimágenes funcionales que se desarrollan en la presente tesis.

1.1.1.2. Definiciones diagnósticas actuales

El diagnóstico de psicosis en general y de esquizofrenia en particular, se realiza mediante entrevistas clínicas llevadas a cabo por profesionales instruidos. No se dispone hasta el momento de ninguna prueba ni biomarcador que pueda brindar una orientación diagnóstica, por lo que la presencia del trastorno se determina en base a criterios clínicos aceptados en la comunidad médica y científica.

En la actualidad, para la definición legal de todo problema de salud, nuestro país adscribe a la versión en Español de la *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión (CIE-10)* [OMS 2008] elaborada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1990, y vigente desde 1994. Su más reciente actualización data de 2008. Luego de posponerlo en varias ocasiones, la OMS ahora anuncia que el lanzamiento de la nueva versión de la CIE (CIE-11) será en el año 2018. Se sabe que el capítulo referido a las psicosis, que se titula actualmente *Esquizofrenia, Trastornos Esquizotípicos y Trastornos Delirantes* [OMS 2008] pasará a llamarse *Trastornos del Espectro de la Esquizofrenia y Otros Trastornos Psicóticos Primarios* [Gaebel 2012], dándole aún más preponderancia a la esquizofrenia dentro de este grupo de trastornos.

La clasificación vigente divide a las psicosis en varias categorías

diagnósticas, entre las que se destacan: esquizofrenia (F20), trastorno esquizotípico (F21) y trastornos delirantes persistentes (F22). Además se incluyen: trastornos psicóticos agudos y transitorios (F23); trastorno delirante inducido (F24); trastornos esquizoafectivos (F25); otros trastornos psicóticos de origen no orgánico (F28) y psicosis de origen no orgánico, no especificada (F29). En el inicio del capítulo, el texto de la CIE-10 aclara: *"En este grupo se han reunido la esquizofrenia en su calidad de integrante más importante del grupo, los trastornos esquizotípicos, los trastornos delirantes persistentes y un gran grupo de trastornos psicóticos agudos y transitorios. Los trastornos esquizoafectivos se mantienen en este grupo, a pesar de que su naturaleza es objeto de controversia"*. Por su carácter de entidad nosológica más importante dentro de los trastornos psicóticos, la presente tesis se centrará en la esquizofrenia como paradigma de las psicosis.

En su definición, la CIE-10 determina que:

Los trastornos esquizofrénicos se caracterizan, en general, por distorsiones fundamentales y típicas del pensamiento y de la percepción, junto con una afectividad inadecuada o embotada. Habitualmente se mantienen tanto la lucidez de la conciencia como la capacidad intelectual, aunque con el transcurso del tiempo pueden desarrollarse ciertas deficiencias intelectuales. Entre sus fenómenos psicopatológicos más importantes se cuentan el pensamiento con eco, la inserción o el robo del pensamiento, la difusión del pensamiento, la percepción delirante y los delirios de control, de influencia o de

pasividad, voces alucinatorias que comentan o discuten al paciente en tercera persona, trastornos del pensamiento y síntomas de negativismo. La evolución de los trastornos esquizofrénicos puede ser continua o episódica, con déficit progresivo o estable, o bien puede haber uno o más episodios, con remisión completa o incompleta. No debe hacerse diagnóstico de esquizofrenia cuando hay síntomas depresivos o maníacos extensos, a menos que haya quedado en claro que los síntomas esquizofrénicos antecedieron a la perturbación afectiva. Tampoco debe diagnosticarse esquizofrenia cuando existe una enfermedad cerebral manifiesta, ni durante los estados de intoxicación o de abstinencia de drogas. [...].

Además, divide al trastorno en varios subtipos, que se enumeran a continuación:

- *Esquizofrenia paranoide (F20.0): "[...] predominan los delirios relativamente estables, a menudo de tipo paranoide, los cuales se acompañan habitualmente de alucinaciones, especialmente del tipo auditivo, y de perturbaciones de la percepción. [...]."*
- *Esquizofrenia hebefrénica (F20.1): "[...] hay importantes cambios afectivos, delirios y alucinaciones fugaces y fragmentarios, comportamiento irresponsable e impredecible, en tanto que son frecuentes los manierismos. El humor es superficial e inadecuado. El pensamiento se halla desorganizado y el lenguaje es incoherente. Hay tendencia al aislamiento social. Por lo común el pronóstico es*

sombrío, debido al rápido desarrollo de síntomas 'negativos', especialmente de un aplanamiento del afecto y de una pérdida de la volición. Normalmente debe diagnosticarse hebefrenia sólo en adolescentes o en adultos jóvenes".

- *Esquizofrenia catatónica (F20.2): "[...] predominan importantes perturbaciones psicomotoras, las cuales pueden alternar entre extremos tales como la hipercinesia y el estupor o entre la obediencia automática y el negativismo. El paciente puede mantener posiciones y actitudes forzadas durante largos períodos. Una característica llamativa de esta afección son los posibles episodios de excitación violenta. Los fenómenos catatónicos pueden combinarse con un estado onírico (oniroide), con alucinaciones escénicas vívidas".*
- *Esquizofrenia indiferenciada (F20.3): "[...] cumplen con los criterios diagnósticos generales señalados para la esquizofrenia pero que no se ajustan a ninguno de los subtipos descritos en F20.0–F20.2, o bien exhiben las características de más de uno de ellos sin claro predominio de ningún conjunto de rasgos diagnósticos en particular".*
- *Depresión postesquizofrénica (F20.4): "Episodio depresivo, que puede ser prolongado y que aparece como secuela de un mal esquizofrénico. Puede haber todavía algunos síntomas esquizofrénicos, tanto "positivos" como "negativos", pero éstos ya no*

son los que predominan en el cuadro clínico. [...]".

- Esquizofrenia residual (F20.5): *"Estadio crónico del desarrollo de un mal esquizofrénico en el que se haya registrado un claro progreso desde una etapa inicial a otra más avanzada que se caracteriza por síntomas "negativos" de larga duración, aunque no necesariamente irreversibles, entre los que se hallan la lentitud psicomotriz, la hipoactividad, el aplanamiento del afecto, la pasividad y la falta de iniciativa, la pobreza del lenguaje en cantidad y en contenido, la mediocridad de comunicación no verbal (mediante la expresión facial, el contacto visual, la modulación de la voz y la posición), el descuido personal y pobre desempeño social".*
- Esquizofrenia simple (F20.6): *"[...] desarrollo insidioso pero progresivo de comportamiento extravagante, con incapacidad para cumplir con los requerimientos sociales y declinación del desempeño en general. Los rasgos negativos característicos de la esquizofrenia residual (por ejemplo, el aplanamiento del afecto, la pérdida de la volición, etc.) se desarrollan sin ser precedidos por ninguna sintomatología psicótica manifiesta".*
- Otras esquizofrenia (F20.8): esquizofrenia cenestopática, psicosis esquizofreniforme SAI y trastorno esquizofreniforme SAI.
- Esquizofrenia, no especificada (F20.9).

Sin embargo, en las últimas décadas, la clasificación de los trastornos de

salud mental que se aplica a nivel mundial con fines de investigación clínica y fisiopatológica se ha visto dominada por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) de la Asociación Psiquiátrica Estadounidense (APA) [APA 1980; APA 1994; APA 2000; APA 2013]. Al igual que sus predecesores, la versión número 5 del DSM [APA 2013] ha despertado controversias en el ámbito de la psiquiatría. Por un lado, por considerar que sus definiciones nosológicas no están debidamente fundamentadas en datos científicos [Frances y Widiger 2012; Gotzsche-Astrup y Moskowitz 2016]. Y por otro lado, por considerar que dichas definiciones son demasiado laxas (muy sensibles y poco específicas), corriendo el riesgo de medicalizar características y comportamientos que no son inherentemente patológicos [Frances y Nardo 2013; Bandini 2015]. Esta discusión se da en el marco de la histórica polémica en torno a la constitución de las entidades nosológicas en salud mental, y resulta sumamente necesaria. Si bien excede los límites de esta tesis, los desarrollos de la misma podrían a la postre servir de sustento científico para las futuras definiciones nosológicas.

En lo referido específicamente al diagnóstico de esquizofrenia, el DSM-5 ha introducido tres cambios de pequeño impacto epidemiológico. Sin embargo, dos de esas modificaciones [APA 2013] ocasionan una disminución en la sensibilidad y un aumento en la especificidad (a la inversa de lo que fuera criticado para la generalidad de los diagnósticos [Frances y Nardo 2013]) y la restante no altera estos parámetros. Según la primera modificación, ya no se

acepta un solo síntoma del criterio A en el caso de las ideas delirantes extrañas (ya que no se constató suficiente confiabilidad para su diferenciación con las ideas delirantes no extrañas), ni tampoco en el caso de las ideas delirantes que consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas (debido a que se vio que estos síntomas no se presentan exclusivamente en la esquizofrenia). La segunda de las modificaciones exige que al menos uno de los síntomas del criterio A que esté presente sea: ideas delirantes, alucinaciones, o lenguaje desorganizado. Anteriormente podía cumplirse este criterio sin la presencia de ninguno de esos tres síntomas, que el manual considera nucleares de la catalogada sintomatología positiva de la esquizofrenia. La última modificación no afecta la sensibilidad ni la especificidad del diagnóstico, ya que no altera los criterios requeridos para diagnosticar el trastorno. El cambio consta de la eliminación de los diferentes subtipos anteriormente especificados para la esquizofrenia, por considerarlos "limitados en estabilidad diagnóstica, bajos en confiabilidad y pobres en validez" [APA 2013]. Todo indica que la abolición de los subtipos de la esquizofrenia será compartida por la nueva versión de la CIE [Gaebel 2012]. Además, la APA refiere que los diferentes subtipos no han mostrado patrones distintivos en cuanto a su respuesta al tratamiento o curso longitudinal de la enfermedad [APA 2013].

Por ende, el DSM-5 [APA 2013] define a la esquizofrenia según los criterios

que pueden observarse en la tabla 1.1. Esta definición es homologable con el diagnóstico de código F20.9 de la CIE-10. Los episodios agudos (criterio A) deben tener síntomas positivos (delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento desorganizado) y pueden además tener síntomas negativos (abulia, aplanamiento afectivo, aunque también existen otros); con (al menos durante ciertos períodos) un marcado deterioro en la actividad social (criterio B); cierta cronicidad (criterio C) aunque sin padecer necesariamente un empeoramiento progresivo.

Los síntomas positivos suelen tener remisiones y recidivas, mientras que los síntomas negativos así como

Tabla 1.1.: Criterios diagnósticos para esquizofrenia según DSM-5

Se deben cumplir cada uno de los siguientes seis criterios:

A.	Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un período de un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser (1), (2), o (3):
1.	Delirios.
2.	Alucinaciones.
3.	Discurso desorganizado (p. ej., disgregación o incoherencia frecuente).
4.	Comportamiento muy desorganizado o catatónico.
5.	Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia).
B.	Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando comienza en la infancia o adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral).
C.	Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de 6 meses. Este período de 6 meses ha de incluir al menos 1 mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el Criterio A (es decir síntomas de fase activa) y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias extrañas, experiencias perceptivas no habituales).
D.	Se ha descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores en forma concurrente con los síntomas de fase activa, o 2) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes solo durante una mínima parte de la duración total de los períodos activo y residual de la enfermedad.
E.	El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o medicamento) o a otra afección médica.
F.	Si existen antecedentes de un trastorno del espectro del autismo o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si los delirios o alucinaciones notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de 1 mes (o menos si se trató con éxito).

los síntomas cognitivos (que actualmente no se encuentran específicamente incluidos en las definiciones del trastorno) tienden a ser de curso crónico y a asociarse con la disfunción social a largo plazo que padecen los pacientes. El primer episodio agudo suele ocurrir entre el final de la adolescencia y el comienzo de la adultez, frecuentemente es precedido de una fase prodrómica. En algunos casos pueden observarse alteraciones de la cognición o el funcionamiento social varios años antes del primer episodio, aunque en otros, el trastorno irrumpe en un individuo de funcionamiento previo sin particularidades [Owen y cols. 2016].

1.1.2. Epidemiología e impacto en salud pública

Las psicosis en general, y la esquizofrenia en particular, son un grupo de trastornos de prevalencia relativamente baja. Sin embargo se asocian con un impacto elevado en salud pública, debido al grupo etario al que suelen afectar, a la particular sintomatología que causan, y a la evolución tórpida que con frecuencia tienen los pacientes que la padecen [OMS 1998].

El informe epidemiológico en el que hasta hoy se basan las estimaciones del Instituto Nacional para la Salud Mental de los Estados Unidos (NIMH, por sus siglas en inglés) refiere que la esquizofrenia tiene una prevalencia anual de 1,1% (www.nimh.nih.gov/health/statistics/prevalence/schizophrenia.shtml). El estudio fue publicado en el año 1993 [Regier y cols. 1993], y está basado en datos recolectados entre 1980 y 1985 en ese país. Sin embargo, en su último reporte sobre la epidemiología de la esquizofrenia, en 1998 [OMS 1998], la OMS destaca cuán variable resulta la medición de la prevalencia de esquizofrenia en los diferentes trabajos disponibles. Dicha publicación informa que el trastorno tiene una prevalencia anual estimada de entre 1 y 7,5 casos por cada 1000 habitantes (0,1% y 0,75% respectivamente), una prevalencia puntual de entre 0,1% y 1,7%, y una prevalencia a lo largo de la vida de entre 0,1% y 1,8%. Esta variabilidad se encuentra amplificadas por diferencias metodológicas, pero se remarca que en las regiones denominadas "en desarrollo" se ha observado menor proporción de casos.

En nuestro país, el documento "Epidemiología en Salud Mental y Adicciones", publicado en 2013 por el Ministerio de Salud de la Nación, que utilizó como indicador "egresos hospitalarios por trastornos mentales y del comportamiento, en Argentina en el sector público en 2011", ubica a la esquizofrenia como la segunda causa de dichos egresos hospitalarios (con el 22%), solamente superada en frecuencia por el consumo de sustancias psicotrópicas.

Con datos provenientes de la iniciativa de la OMS denominada "Carga Mundial de Enfermedad" (GBD, por sus siglas en inglés: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/gbd/en/) un estudio epidemiológico publicado recientemente, que analizó la morbilidad de 291 enfermedades a lo largo de 20 años en términos de la disminución en la cantidad de años de vida ajustados por discapacidad (DALYs, por sus siglas en inglés) indica que la esquizofrenia es la cuadragésimo tercera patología con mayor daño en DALYs. Sin embargo, mientras que entre 1990 y 2010 la carga global para todas las enfermedades estudiadas disminuyó en promedio en 23,4%, la carga puntual de la esquizofrenia se incrementó en 10,5% [Murray y cols. 2012]. Por otro lado, un estudio global focalizado específicamente en trastornos mentales y neurológicos, sitúa a la esquizofrenia como la tercera causa de pérdida de DALYs dentro de este grupo de patologías [Collins y cols. 2011].

No obstante, el impacto de la esquizofrenia en salud pública y costos

económicos indirectos, es bastante mayor que el reflejado por los valores antedichos. En otro análisis de los datos obtenidos por la iniciativa GBD de la OMS, la esquizofrenia se ubicó como la decimosexta causa de años vividos con discapacidad entre las 289 enfermedades analizadas [Vos y cols. 2012]. Además, en un relevamiento poblacional basado en la misma iniciativa, el episodio agudo de esquizofrenia fue la primera causa de discapacidad, mientras que la esquizofrenia residual se ubicó como la novena causa [Salomon y cols. 2012]. Dicho relevamiento se llevó a cabo en población general, encuestando a más de 30.000 sujetos provenientes de cinco países diferentes, con marcada diversidad cultural (Bangladesh, Indonesia, Perú, Tanzania, y Estados Unidos). Es de destacar que hubo una muy elevada concordancia entre las respuestas recabadas en todos los países que participaron, con excepción de Bangladesh.

Por último, si bien basa sus conclusiones en una prevalencia del 1,1% [Regier y cols. 1993], en el análisis más reciente sobre el costo económico anual asociado con la esquizofrenia en los Estados Unidos, se estimó que el costo total fue de 155.700 millones de dólares [Cloutier y cols. 2016], lo cual equivale al 0,93% del PBI de los Estados Unidos durante ese mismo año [data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.CD?locations=US]. Los autores [Cloutier y cols. 2016] concluyen que además de los elevados costos en atención sanitaria, son de gran relevancia los costos indirectos, relacionados fundamentalmente con las altas tasas de desempleo que tienen los pacientes y

con la gran cantidad de tiempo que deben destinar los cuidadores. En su análisis reportan que el 34% de los costos está dado por la pérdida de productividad de los cuidadores, que destinan en promedio 1.040 horas anuales para esas tareas; mientras que el 38% es adjudicable a la disminución en las tasas de ocupación que se observa en el grupo de pacientes con esquizofrenia. Solamente el 10% de los pacientes está empleado, en contraposición al 68% de los sujetos en la población general.

Se sabe que la elevada tasa de desempleo de los pacientes con esquizofrenia se asocia por un lado con un peor rendimiento cognitivo general, que se puede objetivar mediante un cúmulo de pruebas de la cognición [Nuechterlein y cols. 2011], y por el otro con una mayor severidad de síntomas generales y de ambas dimensiones sintomáticas clásicas: síntomas positivos y negativos. Esto último es cierto cuando se analiza la relación entre las dimensiones sintomáticas y el desempleo en forma univariada. Sin embargo, el análisis multivariado muestra que la única dimensión sintomática que efectivamente se relaciona con la tasa de empleo es la de los síntomas negativos [Ucok y cols. 2012]. En cuanto a los síntomas negativos, se ha visto que guardan relación con el procesamiento emocional. En el grupo general de pacientes, una peor predisposición empática se asocia con mayor sintomatología negativa; a la vez que en el subgrupo de pacientes con baja autoestima, peores rendimientos en pruebas de empatía también se asocian con mayor gravedad de síntomas negativos [Lincoln y cols. 2011]. Cabe

destacar que ninguno de estos trabajos se ha orientado hacia la determinación causal. Por ende, lo que se observa son las relaciones entre los fenómenos mencionados, sin que se pueda establecer una causalidad entre ellos.

En resumen, si bien la proporción de la población que se ve afectada por la esquizofrenia es relativamente baja [OMS 1998], el trastorno tiene una importante repercusión económico social [Cloutier y cols. 2016] y en salud pública [Salomon y cols. 2012; Vos y cols. 2012] debido en gran medida al menor involucramiento de los pacientes en actividades laborales [Nuechterlein y cols. 2011; Uçok y cols. 2012; Cloutier y cols. 2016]. No están aún aclaradas las causas del exceso en las tasas de desempleo, pero se sabe que se relacionan con factores cognitivos generales [Nuechterlein y cols. 2011] y con la severidad de los síntomas negativos [Uçok y cols. 2012], los cuales a su vez están fuertemente relacionados con un peor procesamiento emocional empático [Lincoln y cols. 2011].

1.1.3. Etiología, fisiopatología y terapéutica

1.1.3.1. Riesgo genético

Desde las primeras descripciones elaboradas sobre la esquizofrenia y los distintos tipos de psicosis se ha planteado el objetivo de hallar marcadores etiológicos y fisiopatológicos, que nucleen al grupo de pacientes que padecen cada una de las entidades nosológicas y guíen el diagnóstico diferencial entre ellas. Debido a que siempre se reconoció un grado de heredabilidad para este grupo de trastornos, los factores genéticos se constituyeron como firmes candidatos para explicar los procesos subyacentes al desarrollo de los distintos tipos de psicosis.

A mediados del siglo XX, con los avances que empezaban a concretarse en la genética, creció la esperanza de encontrar "el gen de la esquizofrenia", o al menos un conjunto de variaciones alélicas responsables por el desarrollo del trastorno. Sin embargo, con los conocimientos epidemiológicos de la época, ya había indicios que auguraban el fracaso de los enfoques tendientes a encontrar una causa genética única para la ocurrencia de la esquizofrenia [Gottesman y Shields 1967]. Estos datos no descartaban la influencia de factores genéticos en el desarrollo del trastorno, sino que indicaban como altamente improbable que su etiología pudiera estar dada por la alteración de un solo gen. En cambio,

daban crédito a una teoría poligénica, la cual planteaba la posibilidad de que lo que se herede genéticamente sea el riesgo de padecer esquizofrenia, y de que este riesgo se transmita mediante alteraciones en una multiplicidad de genes. La hipótesis se ubicó dentro del modelo fisiopatológico de diátesis-estrés, y fue útil para explicar la aparición continua del trastorno entre la descendencia de parejas sanas, el aumento del riesgo de padecer esquizofrenia en familias con más sujetos afectados y la conservación de la incidencia del trastorno pese a la marcada disminución en la fecundidad que se observa en los pacientes que padecen el trastorno.

Estas predicciones realizadas en la década de 1960 en base al conocimiento proveniente de estudios epidemiológicos [Gottesman y Shields 1967] parecen confirmarse mediante las técnicas genéticas actuales. Por un lado, por los fallidos intentos de encontrar un gen responsable de la esquizofrenia, ya que no se logró identificar ningún locus con un patrón de herencia de tipo mendeliano [Sullivan y cols. 2012]. Por el otro, por los hallazgos obtenidos mediante estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés). Al momento de escribir esta tesis, el más amplio de estos estudios incluyó 36.989 casos y 113.075 controles sanos, y pudo identificar 108 alteraciones genéticas (principalmente polimorfismos de nucleótido único -SNP, por sus siglas en inglés-) que se asocian con un mayor riesgo de padecer esquizofrenia [PGC 2014]. A nivel individual, cada una de las variaciones genéticas de este tipo confiere un muy pequeño aumento del riesgo

y se encuentra con elevada frecuencia en la población [Sullivan y cols. 2012]; a nivel grupal muestran un efecto aditivo simple, incrementando el riesgo ante la acumulación de mayor cantidad de mutaciones [PGC 2014]. Estos hallazgos confirman que en la esquizofrenia no se hereda una alteración genética puntual, sino determinados polimorfismos genéticos que (en suma) se asocian con una mayor o menor predisposición a padecer el trastorno [Owen y cols. 2016].

Cabe destacar que entre los polimorfismos asociados con la presencia de un síndrome esquizofrénico, la amplia mayoría no se localiza dentro de genes que hayan sido identificados como codificantes para proteínas. Además, se observa una sobrerrepresentación de dichos polimorfismos en *loci* que cumplen funciones regulatorias de la expresión específicamente para otro gen (eQTL, por sus siglas en inglés). Puntualmente, los loci de eQTL para los que se han reportado mutaciones relacionadas con esquizofrenia, se encuentran altamente activas en células involucradas en procesos de la inmunidad adquirida, como los linfocitos B. [PGC 2014]. Estos hallazgos brindan soporte a la teoría que relaciona la etiología/fisiopatología de la esquizofrenia con factores inmunológicos, que fuera sugerida por reportes epidemiológicos, entre los que se cuentan el aumento de riesgo de padecer esquizofrenia en pacientes con antecedentes de alguna infección prenatal por influenza, toxoplasma, rubeola u otros patógenos [Brown 2012]; y una relación directa entre el riesgo de padecer esquizofrenia y el número de hospitalizaciones debidas a infecciones [Benros y cols. 2012].

Además de estas mutaciones frecuentes con un riesgo asociado muy bajo, se han identificado variaciones genéticas extremadamente raras con riesgos asociados relativamente más elevados, que pueden incrementar hasta 20 veces la probabilidad de padecer el trastorno. Generalmente son variantes en el número de copias de un gen (CNV, por sus siglas en inglés). Se descarta que este tipo de alteraciones genéticas constituyan la etiología de la mayor parte de los casos de esquizofrenia, ya que es muy baja la proporción de pacientes que portan dichas mutaciones. Individualmente, cada una se encuentra en menos del 0,4% de los pacientes, y todas ellas sumadas están presentes en menos del 2% de los pacientes, por lo cual el 98% de los casos de esquizofrenia no pueden ser explicados por este tipo de mutaciones [Sullivan y cols. 2012]. Si bien podría postularse que los mecanismos fisiológicos que resultan alterados a raíz de las modificaciones genéticas en cuestión serían la clave para develar la etiología y la fisiopatología de la esquizofrenia, se ha visto que las mutaciones genéticas que incrementan el riesgo de padecer esquizofrenia también elevan el riesgo de sufrir otros trastornos mentales [Sullivan y cols. 2012; Fromer y cols. 2014; Firouzabadi y cols. 2016]. Este hecho socava la validez de las clasificaciones nosológicas actuales, y reaviva la discusión al respecto de cómo definir y diferenciar las distintas enfermedades mentales.

Por último, en base a las funciones conocidas para los péptidos cuya estructura (o tasa de transcripción) se ve alterada por las mutaciones

identificadas, los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales podrían operar implican por un lado aspectos generales de las sinapsis y componentes de la neurotransmisión (tanto glutamatérgica como dopaminérgica); y por el otro, proteínas relacionadas con la inmunidad adquirida [Owen y cols. 2016]. Sus implicancias serán analizadas en el capítulo siguiente (1.1.3.2. Teorías fisiopatológicas).

1.1.3.2. Teorías fisiopatológicas

La investigación genética sobre la esquizofrenia ha identificado, entre otras, mutaciones relacionadas con la neurotransmisión dopaminérgica, la neurotransmisión glutamatérgica, la proteína de densidad sináptica, los canales de sodio dependientes de voltaje, y el complejo mayor de histocompatibilidad. Sin embargo, no ha brindado mayor información al respecto de los procesos afectados, su temporalidad ni su localización específica a nivel cerebral [Owen y cols. 2016].

Históricamente la formulación de hipótesis fisiopatológicas respecto de los trastornos psiquiátricos corrió detrás de una serie de hallazgos farmacológicos casuales, al descubrirse compuestos con efectividad terapéutica para distintas enfermedades mentales [López-Muñoz y cols. 2012]. Las psicosis no fueron la excepción, ya que en el año 1952 se reportó por primera vez la existencia de un fármaco con efecto *antipsicótico* [López-Muñoz y cols. 2005]: la clorpromazina [Delay y cols. 1952]. El hallazgo se produjo dentro del contexto de investigaciones relacionadas con drogas antihistamínicas [López-Muñoz y cols. 2005]. Luego de más de una década se describió que el mecanismo de acción de la clorpromazina a nivel cerebral (así como el del haloperidol, otro antipsicótico descubierto poco tiempo después) se relacionaba con un incremento en el metabolismo de dopamina y noradrenalina cuando los compuestos eran administrados a animales de experimentación [Carlsson y

Lindqvist 1963]. Sin embargo, hubo que esperar otros doce años para correlacionar esos hallazgos con la efectividad clínica observada. Se demostró que las dosis clínicamente efectivas de los fármacos *antipsicóticos* disponibles estaban directamente relacionadas con su capacidad para bloquear receptores dopaminérgicos y se postuló que el mecanismo sería el bloqueo preferencial de receptores presinápticos, inhibiendo de esa forma la liberación de dopamina en las neuronas que utilizan ese neurotransmisor [Seeman y Lee 1975]. En base a estos desarrollos se elaboró la primera teoría con anclaje neurobiológico respecto de la fisiopatología de las psicosis y la esquizofrenia: la hipótesis dopaminérgica. Inicialmente se entendió a la alteración subyacente a la esquizofrenia como una "hiperdopaminergia": un exceso general en la neurotransmisión de dopamina, que era corregido farmacológicamente a través del bloqueo presináptico de su neuroreceptor, ocasionando así la inhibición de la liberación del neurotransmisor [Howes y Kapur 2009].

No obstante, los datos suscitados en investigaciones subsiguientes no confirmaron la hipótesis de una hiperdopaminergia general. Por un lado, hubo hallazgos contrapuestos tanto en los estudios post-mortem que midieron la presencia de neuroreceptores, como en los estudios in vivo (con tomografía por emisión de positrones) que utilizaron ligandos para dichos receptores. Por el otro, la concentración en líquido cefalorraquídeo del principal metabolito de la dopamina (el Ácido Homovanílico, AHV) no mostró correlación con la sintomatología psicótica, lo cual sería esperable que ocurriera si efectivamente

un aumento generalizado de la dopamina estuviese en la base de la producción de los síntomas psicóticos. También se observó que ante la administración crónica de antipsicóticos en animales de experimentación, el aumento inicial en la concentración de AHV era sucedido por una disminución hasta niveles inferiores a los originales, que algunos grupos de pacientes con esquizofrenia que no se encontraban recibiendo medicación tuvieron niveles inferiores de excreción urinaria de metabolitos de dopamina, y que existía una relación inversa entre la neurotransmisión dopaminérgica en la corteza frontal y en estructuras subcorticales en ratas (núcleos accumbens y estriado).

Éstos hallazgos, sumados a la similitud entre los síntomas negativos de la esquizofrenia y los síntomas ocasionados por lesiones en la corteza frontal de primates y humanos, condujeron a la formulación de una nueva hipótesis al respecto del rol de la dopamina en la esquizofrenia. Esta teoría postulaba que la fisiopatología de la esquizofrenia estaba dada por la coexistencia de una hiperdopaminergia de las vías subcortical con una hipodopaminergia de las vías corticales [Davis y cols. 1991]. Esta ambiciosa hipótesis, que no dejaba de tener como punto de partida el hallazgo casual de un fármaco con efecto *antipsicótico*, cobró gran relevancia entre las teorías fisiopatológicas de la esquizofrenia.

Sin embargo, esta nueva versión de la teoría dopaminérgica tampoco pudo ser confirmada cabalmente por las investigaciones subsecuentes [Howes y

Kapur 2009]. Además, las sinapsis dopaminérgicas están limitadas a áreas bastante circunscriptas del cerebro, y si bien ha sido evidente su relación con los síntomas positivos de la esquizofrenia, resulta menos plausible que cumplan un rol en la fisiopatología de los otros tipos de síntomas (negativos y cognitivos) [Crow 1980; Mackay 1980]. Asimismo, se vio que la clozapina, el único fármaco efectivo en pacientes refractarios a otros *antipsicóticos* [Kane y cols. 1988] y el de mejor efecto en el tratamiento de los síntomas negativos [Rosenheck y cols. 1999], ejerce un bloqueo relativamente más débil de los receptores de dopamina [Creese y cols. 1976]. Este hecho, si bien está lejos de descartar el rol de una desregulación dopaminérgica en la génesis de los síntomas psicóticos, indica que este no sería el único mecanismo involucrado.

Lo antedicho contribuyó a la fuerte presunción de que la dopamina no podía ser el único neurotransmisor implicado en la fisiopatología de la esquizofrenia, por lo que creció el interés para encontrar otros neurotransmisores involucrados. La observación de que mediante la administración de PCP a sujetos sanos se podía inducir un síndrome agudo similar esquizofrénico (incluyendo tanto síntomas positivos como negativos) [Luby y cols. 1962] sumado a la posterior demostración de que dicha sustancia actúa principalmente mediante el bloqueo de los receptores de glutamato NMDA [Javitt y Zukin 1991], ubicaron a la disfunción en la neurotransmisión glutamatérgica (en combinación con la dopaminérgica) como una teoría fisiopatológica con plausibilidad científica [Carlsson y Carlsson 1990]. Dada la

ubicuidad del receptor NMDA en las sinapsis corticales y subcorticales, las teorías que incluyen a la disfunción de la neurotransmisión glutamatérgica tienen la posibilidad de explicar también los síntomas negativos [Neill y cols. 2014] y cognitivos [Javitt 2009] del trastorno.

Como se mencionara en el capítulo anterior (1.1.3.1. Riesgo genético), los estudios de asociación genética han incluido a la neurotransmisión dopaminérgica y glutamatérgica dentro de las alteraciones que se asocian con las mutaciones que incrementan el riesgo de padecer esquizofrenia [Owen y cols. 2016]. También se han visto implicadas mutaciones de canales de calcio dependientes de voltaje, que junto a la maquinaria asociada al receptor NMDA de glutamato tienen un rol fundamental en la plasticidad sináptica, uno de los principales procesos que se postula que estarían involucrados en la fisiopatología de la esquizofrenia [Hall y cols. 2015].

1.1.3.3. Tratamientos

1.1.3.3.1. Farmacológicos y neuromodulatorios

Uno de los principales objetivos que motivan la búsqueda de los procesos fisiopatológicos subyacentes a las psicosis es el de lograr desarrollar nuevas herramientas preventivas y terapéuticas, tanto psicofarmacológicas como de otras modalidades.

Con dicho fin, al igual que en otras ramas de la medicina, se generaron diversos modelos animales. A grandes rasgos esos modelos pueden dividirse en cuatro grupos: alteraciones del neurodesarrollo (ej.: metilazoximetanol -MAM- gestacional, aislamiento social temprano); alteraciones inducidas por drogas (ej.: anfetaminas, PCP); lesiones puntuales (ej.: lesión neonatal del hipocampo ventral) y manipulación genética (con varias opciones de locus genéticos que pueden mutarse) [Jones y cols. 2011].

Sin embargo, los modelos que, como la inducción por anfetaminas, se basan en hipótesis elaboradas a raíz de fármacos antagonistas de los receptores dopaminérgicos (los cuales han mostrado ser efectivos para el tratamiento sintomático), encierran el problema de que sus hallazgos muy probablemente estén circunscriptos a aspectos puntuales de la fisiopatología del trastorno, para los cuales justamente ya se dispone de los bloqueantes

dopaminérgicos D2 como herramientas terapéuticas efectivas. Algo similar ocurre con los modelos originados mediante fármacos capaces de remedar la sintomatología de las psicosis (PCP), lesiones puntuales o manipulaciones genéticas de locus únicos. En estos caso, también los resultados obtenidos se encuentran seguramente acotados a un aspecto puntual de la fisiopatología. Por otro lado, en modelos como el de aislamientos social temprano, se suma además la limitación de que el espectro de alteraciones que se induce difícilmente sea específico de las psicosis.

Al investigar con principios activos farmacológicos será un limitante el hecho de que la forma de producción de cualquiera de los modelos (y por lo tanto, muy probablemente, también su funcionamiento patológico) diferirá ampliamente de la que acontece en los casos esporádicos de la enfermedad. Además, cabe destacar que siendo las psicosis cuadros con un importante componente social, la extrapolación desde y hacia especies no humanas se verá obstaculizada por las diferencias en la complejidad de la organización interindividual que hay entre el Homo sapiens y otras especies. Por último, la afección del pensamiento (al cual en los seres humanos se accede por parte de su expresión lingüística) resulta un aspecto central dentro de este grupo de afecciones, por lo que también se dificulta la comparación de este aspecto de la sintomatología con especies que no tienen lenguaje.

Las limitaciones antedichas se cristalizan en el hecho de que la

psicofarmacología no ha logrado diseñar drogas que superen en efectividad a los denominados antipsicóticos de primera generación (o "típicos", por ejemplo: haloperidol, clorpromazina, trifluoperazina, levomepromazina), más allá de la incorporación de los llamados antipsicóticos de segunda generación (o "atípicos", por ejemplo: clozapina, risperidona, paliperidona, amisulprida, aripiprazol, quetiapina). Los antipsicóticos de segunda generación se han constituido como el tratamiento psicofarmacológico de elección en el ejercicio clínico para los cuadros agudos de psicosis y para su terapia de mantenimiento, como lo constatan las moderadas sugerencias de algunas de las principales guías de práctica clínica actualizadas, basadas en niveles de evidencia intermedios, que otorgan algunas ventajas a este grupo de fármacos [Hasan y cols. 2012; Hasan y cols. 2013; SIGN 2013], aunque otros lineamientos no consideran relevantes tales diferencias [NICE 2014]. El justificativo de las guías mencionadas inicialmente para preferir a los antipsicóticos de segunda generación no es una diferencia en la eficacia, sino principalmente una menor tasa de abandonos terapéuticos con respecto a la primera generación de antipsicóticos. De hecho, el único antipsicótico con probada mayor eficacia que el resto (la clozapina) no se encuentra entre las drogas de primera línea, sino que se reserva para casos refractarios al tratamiento, debido a su potencial para causar agranulocitosis como efecto adverso de riesgo [Hasan y cols. 2012; Hasan y cols. 2013; SIGN 2013].

Actualmente la eficacia de los fármacos en la esquizofrenia gira en torno a

su capacidad para controlar los síntomas positivos del trastorno, mientras que la sintomatología negativa y cognitiva permanece como una cuenta pendiente para el tratamiento farmacológico, que no pudo ser saldada por ninguna de las dos generaciones de antipsicóticos [Moller y Czobor 2015], si bien los atípicos ligeramente mayor efectividad a largo plazo contra los síntomas negativos [Hasan y cols. 2013]. La principal diferencia clínica entre ambos grupos de fármacos es su perfil de efectos adversos: los de primera generación suelen asociarse con mayor incidencia de síntomas extrapiramidales [Crossley y cols. 2010] y disquinesias tardías [Correll y Schenk 2008], mientras que los de segunda generación traen aparejado un más alto riesgo de desarrollar síndrome metabólico a mediano/largo plazo [Crossley y cols. 2010].

En líneas generales, los antipsicóticos de segunda generación tienen una menor tasa de abandono del tratamiento que los de primera generación [Leucht y cols. 2013; Zhang y cols. 2013] (seguramente asociada a un mejor perfil de tolerabilidad), y pese a que hay algunos indicios de que serían más efectivos contra los síntomas negativos [Abou-Setta 2013] y levemente superiores en el mejoramiento de escalas subjetivas de calidad de vida [Grunder y cols. 2016], no suelen superar a los de primera generación en su efectividad para el control de síntomas positivos [Abou-Setta 2013].

Por otro lado, los tratamientos de neuromodulación también se encuentran dentro de las opciones terapéuticas en el manejo de los pacientes con

esquizofrenia. Particularmente la terapia electroconvulsiva, que está recomendada como una opción para pacientes en quienes otros enfoques terapéuticos han fallado. Puede ser útil en combinación con antipsicóticos para los casos en que se requiere con urgencia una mejora sintomática [SIGN 2013], además de para pacientes con cuadros catatónicos [Hasan y cols. 2012].

Otra intervención neuromodulatoria, menos invasiva que la terapia electroconvulsiva, es la estimulación magnética transcraneal con pulsos repetitivos (rTMS, por sus siglas en inglés). Actualmente no tiene un rol en el manejo de las psicosis y existe muy limitada evidencia de su potencial utilidad. Sin embargo, debido a su benévolo perfil de efectos adversos, puede recomendarse como una opción en el manejo de las alucinaciones auditivas persistentes, y podría ser beneficioso en el tratamiento de los síntomas negativos [Hasan y cols. 2012].

Por último, en el otro extremo en cuanto al grado de invasividad, se encuentra la estimulación cerebral profunda (DBS, por sus siglas en inglés). Es una técnica que consta de la colocación (por medios neuroquirúrgicos) de electrodos intracerebrales capaces de modificar en forma constante el funcionamiento de circuitos neuronales específicos [Benazzouz y Hallett 2000]. Esta técnica tampoco está incluida entre las opciones terapéuticas actuales para el manejo de la esquizofrenia. No obstante, un estudio reciente refiere haber logrado una mejoría clínica marcada en una paciente con prolongada

refractoriedad a otros tratamientos [Corripio y cols. 2016]. Ya que dicho reporte de caso se encuentra dentro del marco de un ensayo clínico en curso (Clinicaltrials.gov; código: NCT02377505) se espera que en poco tiempo se dilucide si este tipo de intervención puede llegar a estar incluido dentro del arsenal terapéutico para los pacientes con cuadros refractarios al tratamiento.

1.1.3.3.2. Psicológicos, psicosociales y cognitivos

Los desarrollos para una mejor atención de los pacientes con psicosis, como lo reflejan los capítulos anteriores, se han encontrado con una serie de limitaciones que hacen mella en el optimismo inicial suscitado por el hallazgo casual de los fármacos denominados antipsicóticos. Pese a los grandes progresos que se han hecho en las técnicas de estudio genético y la identificación de una multiplicidad de mutaciones asociadas estadísticamente con la presencia de esquizofrenia [PGC 2014], no se ha logrado identificar un locus o conjunto de loci genéticos, ni ningún otro factor etiológico de cualquier naturaleza, cuya alteración sea necesaria o suficiente para la presentación de un cuadro de esquizofrenia [Chen y cols. 2015]. Impresiona altamente improbable que alguna vez vaya a encontrarse un factor etiológico de esas características, y actualmente se acepta que el trastorno en cada sujeto que lo padece es fruto de una combinación particular entre el riesgo configurado por aspectos genéticos, obstétricos, socioeconómicos, de la crianza y seguramente otros que también afecten el neurodesarrollo, sumado a eventos desencadenantes que se engloban dentro del concepto de "estresores", y que para desencadenar el cuadro se requiere que sean de mayor o menor intensidad en base al riesgo previo [Owen y cols. 2016].

Esta diversidad de factores causales seguramente favorece la complejidad de los procesos fisiopatológicos subyacentes al trastorno. Tal complejidad ha

dificultado la producción de nuevas hipótesis fisiopatológicas capaces de incluir a todo el espectro de manifestaciones de la esquizofrenia, las cuales también son diversas y variables entre los diferentes pacientes [Takahashi 2013]. Las teorías vigentes caracterizan en forma más específica a la sintomatología positiva que a las otras dimensiones sintomáticas [Howes y Kapur 2009; Moghaddam y Javitt 2012]. Como correlato de esto, los tratamientos farmacológicos disponibles no suelen ser efectivos para el control de las dos dimensiones sintomáticas (síntomas negativos [Moller y Czobor 2015] y cognitivos [Opler y cols. 2014]) que están más fuertemente asociadas con el deterioro funcional de los pacientes con esquizofrenia [Nuechterlein y cols. 2011; Uçok y cols. 2012].

Con esta triple variabilidad entre los pacientes (en quienes se combinan diferentes factores etiológicos, probablemente distintos mecanismos fisiopatológicos y expresiones sintomáticas diversas [Takahashi 2013]) adquieren cada vez mayor relevancia las líneas de investigación cuyo objetivo final es la caracterización de déficits específicos, que puedan estar presentes como un rasgo en algún subgrupo de pacientes con psicosis o sujetos en riesgo. Los hallazgos de estos estudios son el sustrato para el desarrollo de nuevas técnicas de intervención psicológicas, psicosociales o cognitivas, tanto terapéuticas como preventivas, tendientes a mejorar aspectos discretos de la sintomatología. Por consiguiente, puede resultar de gran relevancia los resultados de la presente tesis, cuyo propósito es estudiar las características

del procesamiento emocional en las psicosis mediante técnicas que permiten inferir aspectos novedosos en el desempeño cerebral de estas funciones.

En la actualidad, una de las técnicas de intervención psicológica sugeridas por las guías clínicas para el manejo de los pacientes con trastornos psicóticos es la terapia cognitiva conductual para la psicosis (CBTp por sus siglas en inglés). Las guías difieren en su indicación, mientras que algunas reservan esta intervención para los pacientes cuyos síntomas no han respondido adecuadamente al tratamiento farmacológico [SIGN 2013], otras consideran que debe ofrecerse a todos los pacientes con psicosis [NICE 2014]. La técnica recomendada consta de 16 sesiones individuales planificadas y manualizadas, en las que se debe intentar alcanzar dos objetivos principales: que el sujeto establezca una conexión entre sus ideas, emociones o acciones y sus síntomas (actuales o pasados) o su funcionamiento; y que logre la reevaluación de las percepciones, creencias o razonamientos relacionados con la sintomatología. Además de incluir uno o más de los siguientes objetivos secundarios: automonitoreo de pensamientos, sentimientos o comportamientos relacionados con los síntomas; promoción de formas alternativas de lidiar con los síntomas; reducción del malestar; y mejoramiento de la funcionalidad [NICE 2014].

Además, hay consenso en que a todos los sujetos con esquizofrenia se les debe ofrecer intervenciones psicosociales familiares [SIGN 2013; NICE 2014],

que consten de un mínimo de 10 sesiones a lo largo de al menos 3 meses; las cuales deben tener una función específica de apoyo, educación o tratamiento; y deben incluir (entre otros aspectos) negociación para resolver problemas o trabajo para el manejo de las crisis [NICE 2014].

Por otro lado, la terapia de mejoramiento cognitivo tiene un rol secundario, y es incluida (solamente por una de las guías [SIGN 2013]) como una opción en el manejo de individuos con esquizofrenia que tienen problemas persistentes asociados a dificultades cognitivas.

Por último, en cuanto a la prevención de la esquizofrenia o psicosis en los sujetos con riesgo elevado de padecer estos cuadros, se recomienda ofrecer terapia cognitiva conductual, con o sin intervenciones familiares [NICE 2014].

1.2. Procesamiento emocional

1.2.1. Heredabilidad, mecanismos e impacto en el funcionamiento social

Poco más de una década luego de su fundacional libro "El origen de las especies", Charles Darwin publica "La expresión de las emociones en el hombre y en los animales" [Darwin 1872]. En este texto brinda una descripción pormenorizada de lo que denomina la "expresión de las emociones" en una diversidad de especies, que incluye al ser humano. Plantea que muchas de las situaciones sociales que generan emociones en el hombre también las ocasionan en otros animales, y que éstas se expresan físicamente de determinada manera, pasible de ser percibida por un observador. A las expresiones emocionales sujetas al control voluntario (en cualquiera de las especies) las caracteriza generalmente como "hábitos heredados", justificando de esta manera sus observaciones, que reflejaban una conservación y similitud de dichas expresiones en los diferentes individuos de la misma especie. En lo referido puntualmente a los seres humanos utiliza fotografías de rostros para elaborar sus descripciones, ya que hace un particular hincapié en la expresión de las emociones mediante movimientos faciales involuntarios, al respecto de los mismos comenta que: *"Al igual que la mayoría de los movimientos de la expresión deben haber sido adquiridos gradualmente, deviniendo luego*

instintivos, impresiona que hay algún grado de probabilidad a priori de que su reconocimiento también haya devenido instintivo".

Casi un siglo después, Paul Ekman publicó uno de los trabajos más influyentes en la investigación actual de los procesos emocionales [Ekman y cols. 1969]. Dicho estudio, denominado "*Elementos pan-culturales en las demostraciones faciales de emoción*", se basó en la teoría de que existen diferentes programas subcorticales innatos que relacionan ciertas evocaciones con muestras faciales de afecto universalmente distinguibles para cada una de las que el autor denomina *emociones primarias* (o *emociones básicas*): alegría, tristeza, miedo, asco, enojo y sorpresa. Como método utilizó fotografías de rostros humanos de sujetos caucásicos que expresaban diferentes *emociones primarias*. Las imágenes fueron exhibidas a individuos sanos, que debían responder a cuál de las emociones correspondía cada una de ellas. Se realizó un estudio multinacional que incluyó seis muestras de participantes en cinco países diferentes (Estados Unidos, Japón, Brasil, Papúa Nueva Guinea -dos muestras- e Isla de Borneo), con el objetivo de establecer similitudes y diferencias culturales entre los distintos subgrupos. El principal foco estuvo en la comparación de culturas alfabetizadas y no alfabetizadas. Éstas últimas con casi nula penetración de las culturas occidentales y sus medios de comunicación audiovisual.

En los resultados del estudio (fig. 1.1) puede observarse que, si bien en el

reconocimiento de las expresiones de alegría, miedo y enojo fueron mayoritarias las respuestas correctas en cada una de las muestras de sujetos provenientes de las diferentes culturas evaluadas, la proporción de respuestas correctas fue variable. El porcentaje de identificación adecuada para alegría fue elevado en todas las muestras de sujetos (mayor a 80%), pero el reconocimiento de expresiones de miedo y de enojo fue marcadamente menor en las muestras provenientes de culturas no occidentalizadas. Además, para el reconocimiento de las expresiones de tristeza, sorpresa y desprecio hubo culturas, entre las no occidentalizadas, en las que la emoción más identificada fue una diferente a la esperada.

Fig. 1.1: Tabla original del trabajo de Ekman y cols. 1969

Table 1. Rates of recognition of six affects among samples from the United States, Brazil, Japan, New Guinea, and Borneo.						
Affect category	United States	Brazil	Japan	New Guinea*		Borneo*
				Pidgin responses	Fore responses	
Happy (H)	97 H	97 H	87 H	99 H	82 H	92 H
Fear (F)	88 F	77 F	71 F	46 F	54 F	40 F
Disgust-contempt (D)	82 D	86 D	82 D	31 A	25 A	33 Su
				29 D	44 D	26 Sa
Anger (A)	69 A	82 A	63 A	23 A	30 A	23 H
				56 A	50 A	64 A
Surprise (SU)	91 Su	82 Su	87 Su	22 F	25 F	25 F
				38 Su	45 F	36 Su
Sadness (SA)	73 Sa	82 Sa	74 Sa	30 F	19 A	23 F
				55 Sa	56 A	52 Sa
				23 A		
	Number of observers					
	99	40	29	18	14	15
	Number of stimuli for which most frequent response was predicted response					
	30/30	30/30	29/30	11/24	12/24	18/23
	Number of stimuli for which 70 percent of the observers agreed					
	25/30	26/30	23/30	7/24	6/24	6/23
	Chi-square†					
	10,393	3818	2347	532	261	427
	Chi-square excluding happy stimuli†					
	5718	2119	1241	188	92	211

* A few photographs, mostly happy pictures, were eliminated in work with preliterate observers in order to make the task shorter. † All chi-squares were significant beyond $P=0.01$.

En líneas generales, se vio que en todas las culturas evaluadas lideraron las respuestas correctas al respecto de la expresión emocional facial, este hecho habla de una cierta heredabilidad y panculturalidad. No obstante, es de destacar que, en las sociedades no occidentalizadas, consistentemente se observaron valores más bajos de identificación de la expresión emocional correcta, lo cual indicaría que existe una influencia cultural en los procesos que subyacen a dicha función. Sin embargo, en sus conclusiones los autores sugieren que existe una panculturalidad para la asociación entre movimientos musculares faciales y las *emociones primarias* explicitando que sus hallazgos descartan la teoría de una posible especificidad sociocultural (y por ende, considerando irrelevante el rol de la cultura en este proceso) aunque aclaran que las sociedades pueden diferir en qué evoca una emoción, las reglas para controlar las emociones, y en las consecuencias comportamentales; además manifiestan que los hallazgos del estudio también apoyan lo expresado por Darwin cuando sugería que en el ser humano la expresión facial de las emociones es similar en las diferentes culturas debido a su origen evolutivo [Ekman y cols. 1969].

Entre las críticas dirigidas hacia esta concepción darwiniana de las emociones se encuentra que la idea de "expresión emocional", al equiparar en algún punto estos procesos en hombres y en animales (como incluso lo manifiesta el título del libro de Darwin), entiende a los procesos emocionales como fenómenos arcaicos, y que por lo tanto esta idea ha contribuido a

perpetuar la cosmovisión que considera a las emociones como "algo que hay que evitar que se exprese" [Oatley y Jenkins 1992; Parkinson 1996].

Por otro lado, en los últimos años han surgido críticas hacia la supuesta *universalidad* de la expresión facial de las emociones y su percepción, principalmente por parte del laboratorio de Lisa Barret [Barrett 2016]. Sus apreciaciones se basan, en parte, sobre hallazgos recientes en culturas no occidentalizadas de patrones de reconocimiento de las *emociones básicas* que no se condicen con la universalidad de dicho reconocimiento [Gendron y cols. 2014; Crivelli y cols. 2016]. Esto ha llevado a la autora a decir que "*no tiene sentido elevar categorías como enojo, tristeza, miedo, asco y alegría hacia un marco etológico común para la comparación de humanos y otros animales, cuando existe amplia evidencia de estudios lingüísticos, antropológicos y psicológicos sobre que estas categorías no ofrecen un marco universal robusto para comparar humanos de diferentes culturas*" [Barrett 2016]. Este tipo de afirmaciones ha suscitado una discusión académica (e incluso mediática) respecto de la universalidad de las expresiones faciales entre Ekman y Barrett [https://www.nytimes.com/2014/03/02/opinion/sunday/what-faces-cant-tell-us.html?_r=1; http://www.huffingtonpost.com/paul-ekman/darwins-claim-of-universals-in-facial-expression-not-challenged_b_5121383.html].

La controversia podría parecer estéril, debido a que no se está en discusión la existencia de la llamada *universalidad* dentro de las culturas que han tenido

contacto con contenidos audiovisuales producidos en occidente [Barrett 2016], que a su vez son el tipo de culturas en donde se llevan a cabo la inmensa mayoría de las investigaciones en este campo. Sin embargo, una de las claves de la discusión gira en torno al grado de heredabilidad de las funciones asociadas a la producción e interpretación de expresiones faciales de la emoción. En la medida en que estas funciones sean entendidas como pan-culturales se acepta que la heredabilidad es máxima, mientras que si se interpreta que existe una variabilidad entre las diferentes sociedades, la influencia ambiental adquiere un rol de mayor relevancia. Tanto las influencias que se producen de forma espontánea, como las que pueden suscitarse mediante intervenciones terapéuticas o preventivas específicas.

Por otro lado, es de notar que en la descripción de los mecanismos para la puesta en juego de las emociones ha habido otros contrapuntos teóricos aún sin definición, que moldearon conceptos sumamente influyentes. Puede mencionarse la teoría de James y Lange, quienes de manera independiente postularon que las emociones son percibidas a partir de la respuesta periférica refleja suscitada por la llegada de un estímulo a la corteza [James 1884]. Décadas más tarde esta idea fue puesta en duda por Cannon y Bard [Cannon 1927], quienes postulaban que *"la peculiar cualidad de una emoción es agregada a la simple sensación cuando se despiertan los procesos talámicos"*, y que la expresión periférica asociada a la emoción en cuestión es un fenómeno que se produce como consecuencia de dicha activación talámica.

Entendiendo al tálamo como parte de un circuito más complejo para el procesamiento y la vivencia emocional, a mediados del siglo XX, Paul MacLean [MacLean 1949] postuló la existencia de lo que denominó el *sistema límbico*, al que se refirió como el "cerebro visceral". Para elaborar su teoría tomó por un lado aspectos previamente descritos por Paul Broca en 1878: la idea de un *gran lóbulo límbico* para referirse a zonas que se encuentran en el borde (o limbo) de la corteza cerebral y que desempeñarían funciones arcaicas, no racionales, del cerebro. Por otro lado, MacLean profundizó los conceptos esgrimidos para el denominado *circuito de Papez*, "un mecanismo para el funcionamiento de la emoción" propuesto en 1937 por James Papez, en consonancia con la teoría de Cannon y Bard. Si bien la validez empírica que sustenta la idea del *sistema límbico* ha sido fuertemente cuestionada, y no existe un consenso sobre cómo definirlo exactamente, resulta un concepto ampliamente extendido y utilizado en las neurociencias [Kotter y Stephan 1997]. Entre las estructuras que han sido mencionadas a lo largo de los años por diversos autores como parte del *sistema límbico* o intrínsecamente relacionadas y conectadas con este, se encuentran primordialmente: la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo, la ínsula, el tálamo y los ganglios de la base [Lévêque 2014].

Por otro lado, los aspectos de la emoción relacionados con la interacción social resultan de vital importancia para la presente tesis, por estar particularmente alterados en los pacientes con psicosis, y condicionar su

funcionamiento. En esa línea, se incluye al *procesamiento emocional* como uno de los mecanismos que integran la denominada *cognición social* [Green y cols. 2005]. La *cognición social* tiene diversas definiciones con muchos puntos comunes. Puede entenderse como un conjunto de operaciones mentales que subyacen a las interacciones sociales, incluyendo los procesos que participan en la percepción, interpretación y generación de respuestas ante las intenciones, disposiciones y conductas de otros [Wyer y Srull 1984]. Incluye a los procesos cognitivos implicados en cómo la gente piensa sobre ella misma, los demás, las situaciones y las interacciones sociales [Penn y cols. 1997], y permite a la persona comprender, actuar y beneficiarse del mundo interpersonal [Corrigan y Penn 2001]. Puede entenderse asimismo como los procesos implicados en cómo se elaboran las inferencias sobre las intenciones y creencias de otras personas, y cómo se sopesan factores situacionales sociales al hacer dichas inferencias [Green y cols. 2005]. Estas definiciones dan cuenta de que la cognición social es uno de los componentes fundamentales de la conducta social humana.

Como se mencionó anteriormente, el *procesamiento emocional*, cuyo conocimiento empírico se basa fundamentalmente en estudios sobre la percepción de la expresión afectiva facial en otras personas [Kohler y cols. 2000; Penn y Combs 2000], es una de las funciones constitutivas de la *cognición social*, y hace referencia a todos aquellos aspectos que están relacionados con percibir y utilizar emociones. Uno de sus pilares es la

identificación de emociones (habilidad para reconocer el estado emocional propio y ajeno [Green y cols. 2005]). Lo antedicho pone de relevancia la importancia que tiene una correcta identificación de las expresiones emocionales faciales de otros individuos, sobre todo para una adecuada cognición social que permita, por su parte, un buen desempeño social.

Para concluir, en su libro "El error de Descartes: la emoción, la razón y el cerebro humano" [Damasio 1994], uno de los textos más profusamente citados de la literatura médica avocada al estudio de los procesos emocionales, el neurólogo portugués Antonio Damasio toma parte del paradigma darwiniano en cuanto a la expresión y reconocimiento de las emociones. Aunque también su teoría, al postular una indivisibilidad entre las emociones y el comportamiento social, agrega un salto cualitativo que coloca al *procesamiento emocional* como un conjunto de funciones que lejos de ser arcaicas y preferibles de ocultar, tienen una destacada importancia para el comportamiento y la interacción humana en la actualidad. Al explicar su concepción sobre la relación entre las emociones y la interacción social, Damasio expresa:

[...] Al nacer, el cerebro humano comienza su desarrollo dotado de impulsos e instintos, que incluyen no solamente un conjunto de herramientas fisiológicas para regular el metabolismo, sino además, instrumentos básicos para lidiar con la cognición social y el comportamiento. Finaliza el desarrollo infantil con capas adicionales de estrategia de subsistencia. La base neuropsicológica de esas estrategias agregadas está entrelazada con la del

repertorio instintivo, y no solo modifica su uso sino que extiende su alcance [...].

Traducido de [Damasio 1994] p. 126.

1.2.2. Afección en pacientes con esquizofrenia y psicosis

Ya desde las descripciones nosológicas iniciales se ha entendido a los procesos emocionales como uno de los aspectos alterados en los pacientes con esquizofrenia. En el año 1899, respecto de los trastornos que luego recibirían el nombre de esquizofrenia, Emil Kraepelin escribió:

[...], impresiona que existen dos principales grupos de trastornos que caracterizan la enfermedad. Por un lado observamos un debilitamiento de aquellos estímulos de la emoción que permanentemente producen los motivos de la volición.

En conexión con esto, la vivacidad mental y el impulso a la actividad se apagan. Los resultados de esta parte del proceso mórbido son apagamiento emocional, fracaso de la actividad mental, pérdida de dominio sobre la volición, del esfuerzo, y de la capacidad para acciones independientes. El núcleo de la personalidad es por consiguiente destruido [...].

[...] La rapidez con la cual la demencia, a veces permanente y profundamente asentada, se desarrolla en el terreno de las actividades intelectuales también sugiere que ellas así mismo pueden ser dañadas por la enfermedad, aunque son regularmente afectadas en mucho menor grado que la vida emocional y la volición.[...]

El segundo grupo de trastornos [...]. Consiste en la pérdida de la unidad interior de las actividades del intelecto, emoción y volición en sí mismas y entre

unas y otras. [...]

[...] se pierde más o menos la estrecha conexión entre pensamiento y sentimiento, entre deliberación y actividad emocional por un lado, y las acciones por otro lado. Las manifestaciones emocionales no corresponden al contenido de las representaciones. [...] Es justamente este desacuerdo entre representación y emoción que otorga a su conducta (NdeR: la conducta de los pacientes) el sello de infantil. [...]. Traducción: [Meijer 1994].

No solamente Kraepelin adjudicaba una importancia central a estas *manifestaciones de la vida emocional* en el desarrollo de la patología que padecían este tipo de pacientes. Si bien, como vimos, Eugene Bleuler tenía una concepción del trastorno con marcadas diferencias, también ubicó a lo que denominó *trastornos de la afectividad* como uno de los 4 *síntomas fundamentales de la esquizofrenia*, junto a los trastornos de asociación, la ambivalencia y el autismo [Hoenig 1983]. Bleuler acuñó el término *esquizofrenia*, por considerar que en dicha entidad predomina un "*desdoblamiento*" o "*disociación*" de las funciones psíquicas, argumentando que "*en los casos en que la enfermedad es clara, se observa que diferentes conjuntos de complejos psíquicos representan la personalidad del sujeto en forma alternante, cuando esto ocurre el resto de los conjuntos de ideas e impulsos son separados y quedan parcial o totalmente impotentes*", y afirmando al respecto del rol de la emoción como desencadenante de la escisión, que en este grupo de pacientes "*el impacto de lo afectivo sobre las*

asociaciones es mucho más fuerte que en los sujetos sanos" [Moskowitz y Heim 2011].

Es de notar que, en ambos autores, los conceptos relacionados a las emociones tienen una influencia extendida dentro de las explicaciones fisiopatológicas de la enfermedad, y resulta difícil circunscribirlas a un conjunto de manifestaciones discretas. Esta es una de las explicaciones posibles para el hecho de que los manuales nosológicos actuales casi no incluyen a las manifestaciones emocionales como características concretas de este tipo de trastornos, más allá de la mención de la *expresión emotiva disminuida* como una de las posibles formas de presentación de los *síntomas negativos*, el quinto de los síntomas posibles del criterio 1 del trastorno (ver capítulo 1.1.1.2. Definiciones diagnósticas actuales).

Con arraigo en las primeras descripciones de la esquizofrenia, pero también con el afán de circunscribir las manifestaciones de la vida emocional a fenómenos medibles y relativamente objetivables, el estudio del procesamiento emocional se ha propuesto describir y desentrañar aspectos específicos de la alteración en los procesos emocionales. En esa línea, se han reportado déficits en el reconocimiento de las emociones faciales en pacientes con esquizofrenia ya desde principios de la década de 1960 [Spiegel y cols. 1962]. Este tipo de hallazgos ha sido consistentemente replicado en la literatura [Morrison y cols. 1988]. Se discute si es generalizable a otras modalidades sensoriales,

habiendo por ejemplo trabajos que reportan dificultades en los pacientes para decodificar adecuadamente el tono afectivo implícito en la prosodia [Edwards y cols. 2002].

Además, permanece abierta la discusión al respecto de la relación que existe entre estas dificultades de desempeño en pruebas de procesamiento emocional y el funcionamiento cognitivo general. En pacientes con esquizofrenia se evidenciaron correlaciones entre los resultados en pruebas de reconocimiento emocional y el desempeño en algunas funciones cognitivas puntuales. Dado que no se observó correlación con los valores de rendimiento cognitivo global, una posible interpretación es que las funciones cognitivas específicas en cuestión estén intrínsecamente relacionados con el reconocimiento emocional [Bryson y cols. 1997]. Sin embargo, otros autores argumentan que el deterioro general que padecen los pacientes con esquizofrenia se refleja también en tareas complejas, como el reconocimiento emocional [Johnston y cols. 2001]. También existen evidencias contrapuestas al respecto de si existe o no una relación entre los déficits al reconocer emociones en rostros y el funcionamiento social, en los pacientes con psicosis [Hooker y Park 2002; Janssens y cols. 2012].

Por otro lado, la fisiopatología de las psicosis es un campo del conocimiento con más preguntas que certezas. Los estudios genéticos han identificado más de 100 alteraciones en el genoma que se asocian con un

mayor riesgo de padecer esquizofrenia [PGC 2014], pero cada una de ellas incrementa el riesgo en una muy pequeña proporción y se encuentra con elevada frecuencia en la población general [Sullivan y cols. 2012]. Estos hallazgos apoyan fuertemente las teorías que indican que lo heredable en la esquizofrenia no es una alteración genética puntual, sino un conjunto de genes que (en suma) se asocian con una mayor o menor predisposición a padecer el trastorno [Owen y cols. 2016]. Éstos polimorfismos genéticos pueden manifestarse mediante algún rasgo objetivable, que se relacione con un mayor riesgo de ser diagnosticado con psicosis. Este concepto se denomina *endofenotipo* o *fenotipo intermedio*. A través del estudio de estos *fenotipos intermedios* se pueden evaluar características discretas que pueden dar luz sobre aspectos específicos de la fisiopatología de las psicosis [Mark y Touloupoulou 2016].

Es por eso que puede resultar fructífero el estudio de rasgos diferenciales de los sujetos en riesgo elevado de padecer esquizofrenia con respecto a la población general. Se considera sujetos en riesgo a aquellos genéticamente relacionados con pacientes diagnosticados con el trastorno, a quienes manifiestan características de personalidad que se consideran *esquizotípicas* (incluyendo pacientes con diagnóstico de trastorno esquizotípico de la personalidad), y a quienes consultan por manifestaciones que pueden considerarse prodrómicas de la esquizofrenia, sin tener el síndrome completo. Naturalmente, los tres grupos no son excluyentes y, por el contrario, se observa

bastante solapamiento entre ellos [Phillips y Seidman 2008]. Se ha propuesto al procesamiento emocional como un potencial fenotipo intermedio de psicosis y esquizofrenia [Ruocco y cols. 2014]. Tanto nuestro grupo como otros han reportado que en los sujetos con riesgo elevado de padecer psicosis existe una alteración en este tipo de tareas que no tiene una concordancia exacta con las alteraciones observadas en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia [de Achaval y cols. 2010; Ruocco y cols. 2014].

Además, según se ha postulado, un conjunto de modificaciones genéticas habrían determinado, en cierto momento de la evolución, tanto el desarrollo de una función distintiva del ser humano (el lenguaje) como el riesgo de padecer una alteración en el funcionamiento cerebral que se asocia con los síndromes de psicosis. Estos cambios genéticos se expresarían en parte por la lateralización de las funciones cerebrales, y su alteración en la esquizofrenia podría ser un fenotipo intermedio que aporte información valiosa al respecto del trastorno [Crow 2008; Costanzo y cols. 2015; Drucaroff y cols. 2016]. Por lo tanto, la lateralización hemisférica del procesamiento emocional integra ambos aspectos endofenotípicos mencionados, y podría ser de gran relevancia para el estudio de la fisiopatología de las psicosis.

1.3. Resonancia magnética funcional

1.3.1. Generalidades

1.3.1.1. Rol actual en las neurociencias

La resonancia magnética funcional (fMRI, por sus siglas en inglés) comenzó a desarrollarse a principios de la década de 1990, con el hallazgo de la denominada señal dependiente del nivel de oxígeno sanguíneo (BOLD, por sus siglas en inglés) [Ogawa y cols. 1990], la cual se asocia con la actividad neuronal y puede ser medida a través de un equipo de resonancia magnética con una elevada resolución espacial sin necesidad de utilizar ningún contraste.

Históricamente, en el ámbito de la ciencia que estudia el comportamiento humano ha existido un máximo interés al respecto del funcionamiento del cerebro, ya que se lo entiende como el principal órgano encargado de dirigir la conducta. Por este motivo, el desarrollo de herramientas que permitieran tener acceso al funcionamiento cerebral *in vivo* siempre ha sido uno de los objetivos principales de las neurociencias. Si bien la fMRI no fue la primera técnica de imágenes mediante la cual se logró esto, la adquisición de neuroimágenes funcionales previamente solo era posible a través de estudios tomográficos que requerían la utilización de contrastes radiactivos. Por lo cual, los sujetos eran

expuestos a sustancias radiactivas, con el consiguiente riesgo para su salud, además de los elevados costos de producción asociados a dichos radiotrazadores. Por otro lado, las escalas de tiempo que podían medirse utilizando aquellos estudios tomográficos se encontraban en el orden de los minutos, mientras que con fMRI la resolución temporal se ubica en escasos segundos [Gur y Gur 2010].

Probablemente gracias a las ventajas mencionadas: ser una técnica inocua (sin radiación), de alta resolución espacial y tener un costo relativo más accesible que otras neuroimágenes funcionales; la fMRI se ha instituido como la herramienta de preferencia para la visualización de la actividad neuronal en el cerebro humano. Así lo indican los más de 450.000 trabajos publicados en PubMed que incluyen el término "*fMRI*" dentro de sus palabras clave. Esta técnica se ha utilizado extensamente para la investigación de muy diversas funciones y estados de la actividad cerebral. Por ejemplo, se ha aplicado al estudio de una amplia gama de aspectos cognitivos [Huettel 2012], conductuales [Bennett y cols. 2016] y de la cognición social [Van Overwalle y cols. 2014], pasando por la actividad en estados de reposo [Smith y cols. 2013] e incluso durante el sueño [Duyn 2011]. Su uso se ha extendido tanto a sujetos sanos, como a diferentes grupos de pacientes con patologías específicas [Ceballos-Baumann 2003; Brickman y cols. 2009; Enzinger y cols. 2016; Tanasescu y cols. 2016].

Entre los ámbitos de aplicación de la técnica se encuentran (en forma independiente) la investigación del procesamiento emocional [Wildgruber y cols. 2006] y la investigación fisiopatológica de la esquizofrenia [Silverstein y cols. 2016]. Además, nuestro grupo y otros han publicado previamente trabajos en los que, mediante fMRI, se ha evaluado el procesamiento emocional en pacientes con esquizofrenia [Fahim y cols. 2005; Villarreal y cols. 2014; Potvin y cols. 2015].

1.3.1.2. Señal BOLD, principios físicos y fisiológicos

Para comprender en términos básicos el funcionamiento de la fMRI es necesario tomar en consideración dos dimensiones de fenómenos intrínsecamente relacionados que sustentan su utilización. Por un lado, el mecanismo fisiológico de respuesta hemodinámica suscitado inicialmente por la activación neuronal asociada con un estímulo; y por el otro, los principios físicos que se asocian con dicha respuesta hemodinámica y que permiten capturarla mediante fMRI.

En cuanto a los principios físicos que sustentan a la fMRI resultan de máximo interés las propiedades magnéticas de la molécula de hemoglobina, encargada del transporte de oxígeno. La hemoglobina posee diferente susceptibilidad magnética según se encuentre en estado oxigenado o desoxigenado. La oxihemoglobina es diamagnética, ocasionando rechazo en la alineación de los protones según el campo magnético; mientras que la desoxihemoglobina es paramagnética, lo que produce un aumento en la atracción de los protones hacia el campo magnético principal. Esta diferencia en la susceptibilidad magnética de la sangre a nivel local, dependiente de los niveles de desoxihemoglobina, es medible a través de un resonador magnético y se la denomina señal dependiente del nivel de oxígeno sanguíneo (BOLD, por sus siglas en inglés).

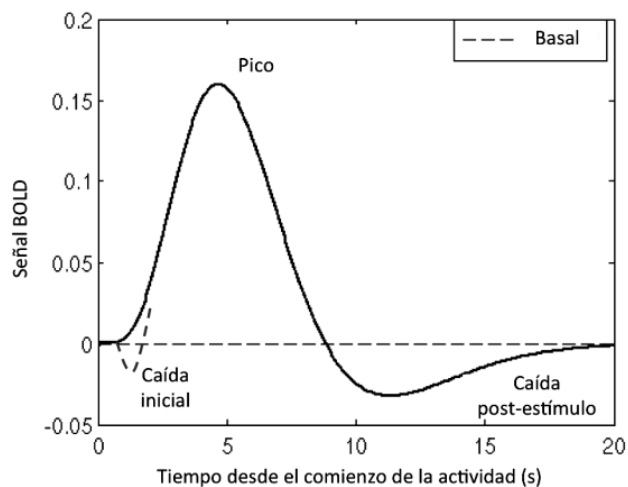
En cuanto al proceso fisiológico, este comienza cuando el aumento de la actividad neuronal suscitada por algún estímulo incrementa la demanda metabólica de glucosa y oxígeno en la porción de tejido nervioso en cuestión. Al disminuir la concentración local de oxígeno en sangre, disminuye la oxihemoglobina y aumenta la deoxihemoglobina. En ese momento se ponen en marcha mecanismos compensatorios, que ocasionan una dilatación de los vasos encargados del suministro de sangre para el área que ha aumentado el consumo metabólico, lo cual incrementa el flujo sanguíneo local incluso excediendo la demanda. Esto determina la consiguiente disminución marcada en la concentración de deoxihemoglobina hasta niveles inferiores a los basales.

Dado que los cambios más marcados en la concentración de desoxihemoglobina dependen del flujo sanguíneo, la señal BOLD comienza 1,5 a 2 segundos después de la activación neuronal. Inicialmente se observa una breve caída debido al consumo de oxígeno, y luego, con el aumento compensatorio del flujo de sangre oxigenada, la señal alcanza su pico máximo aproximadamente a los 5 segundos. Finalmente, la señal decae al estado basal en aproximadamente 20 segundos [Kim y Ogawa 2012]. Esta serie de modificaciones en la señal BOLD es entendida como una función de la respuesta hemodinámica (HRF, por sus siglas en inglés, fig. 1.2), y su modelaje estadístico permite realizar inferencias al respecto de la activación cerebral [Buxton y cols. 2004].

El estudio de la señal BOLD se lleva a cabo inicialmente para cada uno de los *vóxeles* que integran la imagen. El *vóxel* es la unidad mínima de medición para la resonancia magnética, y por añadidura, para la fMRI. Es un pequeño espacio tridimensional, cuyo tamaño es definido por el investigador y suele oscilar entre 2 x 2 x 2 mm y 4 x 4 x 4 mm en los estudios que incluyen a todo el cerebro [Huettel y cols. 2004]. Dado que se estima que la densidad de neuronas en sustancia gris es de entre 100.000 y 150.000 por milímetro cúbico [Miller y cols. 2014], se desprende que un *vóxel* en sustancia gris incluye a un gran número de neuronas, siendo la señal obtenida el efecto metabólico

producto del promedio de la actividad de todas ellas. La inferencia sobre la actividad neuronal puede realizarse para cada uno de los *vóxeles*, o para regiones que agrupan varios de estos, y se hace sobre la base de si la señal BOLD se ajusta o

Fig. 1.2: Curva de la señal BOLD como función de la respuesta hemodinámica (HRF)

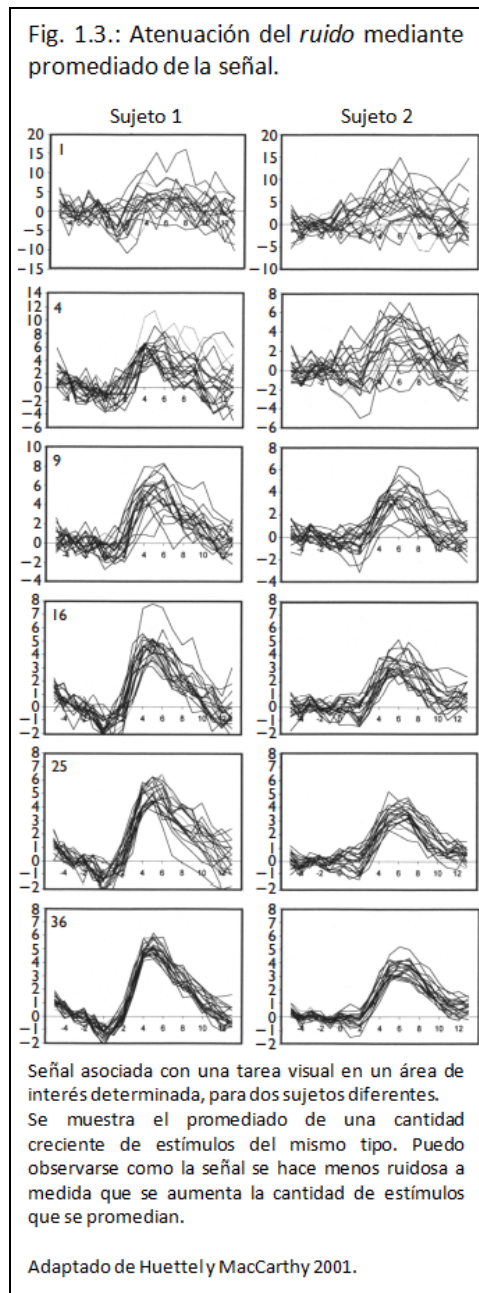


no a la señal que se espera obtener (HRF) en el caso de que exista actividad neuronal (fig. 1.2).

1.3.1.3. Relación señal/ruido

La elevación en la señal BOLD asociada con la actividad neuronal es de una magnitud relativamente pequeña, por lo que estas modificaciones no se encuentran marcadamente diferenciadas de otras fluctuaciones presentes en la señal, y que no se relacionan con las condiciones que se desea investigar. Este es un problema frecuente en la medición de señales y se lo conoce como la *relación señal/ruido* (en inglés signal-to-noise ratio, SNR o S/N). En toda señal medida se encuentran inherentemente entremezcladas las variaciones adjudicables al objeto de estudio (nuestra *señal de interés*, a la que también muchas veces se hace referencia meramente como *señal*) y las variaciones adjudicables a otras fuentes que no son de interés para el estudio (que se denominan genéricamente *ruido*). La fMRI tiene una *relación señal/ruido* particularmente baja, obligando a elaborar estrategias para incrementar la proporción de señal. En caso de no hacerlo, con los datos obtenidos no se lograría evidenciar diferencias en la activación cerebral ante estímulos determinados [Parrish y cols. 2000].

Para lograr incrementar la *relación señal/ruido* existe un conjunto de estrategias pasibles de ser aplicadas por el investigador, orientadas a disminuir el efecto del *ruido*. Una forma de lograr esto es a través de adquirir de manera consecutiva muchas imágenes del cerebro mientras el sujeto realiza la tarea sostenidamente (diseño de bloques) o repetir la realización de eventos cortos



de similares características a lo largo del experimento (diseño de eventos). Luego, mediante el *promediado de la señal* (fig. 1.3) [Huettel y McCarthy 2001] o, con otros procedimientos matemáticos y estadísticos, se logra atenuar los efectos del *ruido*. El principio se basa en que la señal de interés está intrínsecamente relacionada con la tarea, mientras que el *ruido* se distribuye en forma aleatoria. Por lo que la adición de mayor tiempo o repeticiones de la tarea mantendrá a la señal intrínsecamente relacionada en niveles que tenderán a ser estables, mientras que el *ruido* no relacionado con la tarea tenderá a neutralizarse, ya que su distribución es aleatoria y su media es 0. Así se consigue incrementar la *relación señal/ruido* [Huettel

y cols. 2004].

Por último, para lograr disminuir el *ruido* es de relevancia la identificación y modelización de las causas conocidas de variabilidad que no resulten de interés para el estudio, y el consiguiente tratamiento de los datos para

minimizar el efecto de esas variaciones. Se han identificado diversas fuentes de variabilidad, que se agrupan fundamentalmente en tres grandes categorías: ritmos fisiológicos (principalmente cardíaco, respiratorio y otras fluctuaciones metabólicas a baja frecuencia), variaciones físicas (inherentes al funcionamiento del equipo de resonancia), y artificios de movimiento de la cabeza [Liu 2016]. Existen diversos métodos para modelar las señales provenientes de los ritmos fisiológicos de modo tal de disminuir su influencia [Churchill y cols. 2012]. El efecto de las variaciones instrumentales puede aminorarse con la depuración de las bajas frecuencias mediante un filtro pasa altos [Della-Maggiore y cols. 2002]. Mientras que para disminuir los artificios de movimiento cefálico, se puede llevar a cabo un realineamiento de las imágenes adquiridas y luego incluir las estimaciones del movimiento como covariables de no interés en los análisis estadísticos ulteriores [Johnstone y cols. 2006]. Aunque algunos aspectos técnicos pueden variar según el objetivo del estudio y la metodología puntual, este tipo de correcciones se suele aplicar en todas las estrategias de análisis de la fMRI (como por ejemplo en el estudio de la conectividad funcional y el análisis multivariado de patrones), dado que las fuentes de *ruido* descriptas siempre se encuentran presentes en la señal que se adquiere y su depuración resulta casi invariablemente en una mejora de la *relación señal/ruido* [Birn 2012; Gardumi y cols. 2016; Jann y cols. 2016].

1.3.2. Análisis tradicional univariado

1.3.2.1. Descripción del método

El análisis de las imágenes de fMRI no suele ser una tarea lineal y sencilla. Una vez adquiridos los datos se debe realizar una serie de procesos matemáticos y estadísticos con el objetivo de obtener las imágenes concretas que representen la activación cerebral. En la actualidad existen diversas variantes para cada uno de los pasos que se realizan y distintos softwares mediante los cuales se pueden efectuar todos estos pasos [Carp 2012].

A continuación se describirá, a modo de ejemplo de lo que hemos llamado *análisis tradicional univariado*, la modalidad por defecto para el procesamiento de los datos de fMRI según una de las metodologías más frecuentemente utilizadas.

Este procedimiento se llama *Modelo General Lineal* y se realiza sobre las series temporales de cada *vóxel*, de modo que el ajuste a la función HRF se realiza en forma independiente para cada uno. Dado que luego los resultados de cada *vóxel* son considerados en forma independiente, estas herramientas se denominan univariadas.

Básicamente, el procedimiento consiste en aplicar un modelo teórico paramétrico a la serie de imágenes de fMRI de cada individuo, basado en

conocer la ubicación temporal de los estímulos, y aplicar un ajuste matemático entre la señal medida en cada *vóxel* y la función HRF. De este ajuste se obtienen parámetros que representan la actividad cerebral de cada *vóxel* y para cada tipo de estímulo. Comparando estos parámetros entre condiciones distintas, o entre una condición y el reposo, se obtienen las regiones o grupos de *vóxeles* donde se observan diferencias significativas en la actividad neuronal.

Brevemente, dado para cada *vóxel* un vector $Y_k = (y_1^k, y_2^k, \dots, y_n^k)$ que contiene n puntos en el tiempo (imágenes cerebrales adquiridas), el modelo plantea ajustar la serie temporal de cada *vóxel* y_i ($i = 1, \dots, n$) mediante ecuaciones del tipo:

$$y_1^k = x_{1,1}^k * \beta_1 + x_{1,2}^k * \beta_2 + \dots + x_{1,p}^k * \beta_p + \varepsilon_1$$

$$y_2^k = x_{2,1}^k * \beta_1 + x_{2,2}^k * \beta_2 + \dots + x_{2,p}^k * \beta_p + \varepsilon_2$$

...

$$y_n^k = x_{n,1}^k * \beta_1 + x_{n,2}^k * \beta_2 + \dots + x_{n,p}^k * \beta_p + \varepsilon_n$$

donde

x: *variables predictoras* ($x_{j,1}^k ; x_{j,2}^k ; \dots ; x_{j,p}^k$), son elementos matriciales que representan para cada *vóxel* ($j = 1, \dots, n$) los momentos en el tiempo (representado por la letra $k = 1, \dots, n$) en donde existe un estímulo en cada una

de las p condiciones de interés (por ejemplo: ver un rostro alegre, ver un rostro emocionalmente neutro, etc). Estos elementos tendrán un valor de 1 para cada punto de tiempo en que ocurra la condición, y un valor de 0 en todos los puntos de tiempo donde no ocurra. Cada una de las series temporales $x_{j,p}$ es luego convolucionada (fusionada) con la función HRF, dando como resultado una señal teórica más parecida a la real que a su vez contempla el desfase temporal existente entre el inicio del evento y el máximo de la señal BOLD.

β : *parámetros de ajuste*. El procedimiento consiste en buscar los parámetros que mejor ajustan esas series teóricas x_i a las series medidas y_i , en forma iterativa hasta minimizar la diferencia entre ellas (*residuos*, ϵ). El subíndice (desde 1 hasta p) codifica a qué condición se asocia. Nótese que cada *parámetro* (β) toma un valor único para todos los puntos en el tiempo, ya que el ajuste se hace *resumiendo la información de todos los eventos de una misma condición* en un sólo parámetro. Este procedimiento de unificar todos los eventos de la misma clase es uno de los puntos clave que se modifican con la metodología implementada en esta tesis.

ϵ : *errores o residuos*. Variabilidad no explicada por el modelo. Cuanto más elevados son los valores de los residuo, menos adecuado es el modelo para explicar los fenómenos observados en los datos obtenidos, por eso los *parámetro* (β) se calculan de modo tal que se minimice la magnitud de los *residuos*.

El conjunto de procedimientos descriptos en los párrafos previos se aplica individualmente en cada sujeto con el objetivo de lograr inferencias adecuadas y comparables al respecto de las activaciones neuronales suscitadas por determinadas tareas. El paso siguiente consiste en pasar a un nivel de análisis diferente, el *análisis grupal*, mediante el cual es posible establecer agrupaciones y comparaciones de la activación neuronal en los distintos conjuntos de sujetos. Recapitulando, con todo lo realizado hasta el momento se dispone, para cada *vóxel* de cada sujeto, de un *parámetro* numérico por cada una de las condiciones de interés. La agrupación de estos resultados obtenidos en todos los sujetos, arroja una variable grupal (por cada *vóxel*) para cada una de las condiciones. Generalmente las variables que se utilizan no suelen ser directamente los parámetros, sino *contrastos* (restas) entre éstos, por ejemplo: la resta entre el parámetro asociado con visualización de rostros alegres y el asociado con visualización de rostros neutros. Estas variables son pasibles de ser tratadas estadísticamente como cualquier variable numérica, pudiendo por ejemplo establecer si son significativamente diferentes de 0 (*prueba t de una muestra*). Resultando en un mapa T o Z que demarca en cuáles *vóxeles* se manifiesta el procesamiento del estímulo de interés. Este procedimiento se realiza primero a nivel de cada sujeto y luego a nivel del grupo de sujetos, pudiendo también comparar un contraste entre dos grupos de sujetos diferentes (*prueba t de dos muestras*). Es de destacar que este tipo de análisis asume que todos los individuos de un mismo grupo muestran procesamientos

neuronales similares, ya que descarta la variabilidad interindividual en las áreas de activación [Ashburner y cols. 2013]. Este es otro de los puntos clave que se pretende modificar con la metodología desarrollada en esta tesis, ya que los análisis multivariados implementados (con excepción del denominado "intersujeto") se realizan individualmente en cada sujeto.

1.3.2.2. Diseño de experimentos

Los experimentos que se llevan a cabo en el contexto de la resonancia magnética funcional suelen tener como objetivo la caracterización de la actividad cerebral que acontece en relación a una o más variables de interés. Estas variables generalmente están representadas por estímulos o tareas, que pueden tener muy diversas características.

En cualquier investigación es primordial manipular las condiciones del experimento de modo tal de aislar los resultados asociados a la variable de interés, descartando otros factores. En fMRI el procedimiento para ello consiste en calcular la activación suscitada por la tarea y restarle la activación suscitada por otra tarea que se utiliza como control [Huettel y cols. 2004]. Por lo tanto, en el contexto de la fMRI se debe intentar que ambas tareas se parezcan lo más posible, idealmente difiriendo solo en lo referido a la variable de interés, para evitar incluir otras diferencias que puedan confundirse con la asociación en estudio.

La multiplicidad de funciones simultáneas que desempeña el sistema nervioso central hace de la fMRI una técnica particularmente sensible a otras modificaciones que pueden pasar inadvertidas, mucho más para los estudios que tienen por objetivo abordar funciones neuropsicológicas, dado lo dificultosa que resulta la definición taxativa de conceptos en este campo del conocimiento.

Por ejemplo, si el investigador quisiese objetivar las áreas cerebrales que se activan específicamente ante la visualización de un ser vivo, seguramente la condición de interés tendría imágenes de seres vivos, pero como condición control podría plantearse varias opciones: a) la pantalla en negro, para lo cual se vería, por ejemplo, activación relacionada a áreas visuales inespecíficas que no son de interés; b) imágenes de seres muertos, los cuales probablemente activarían áreas relacionadas con la aversión distintas a las de interés; c) imágenes de objetos inanimados, para los cuales también podrían existir otras ambigüedades, sin embargo se utilizarán estos últimos como ejemplo de tarea control en el resto del capítulo.

Como se mencionó anteriormente (cap. 1.3.1.3. *Relación señal/ruido*) la variabilidad intrínseca (ruido) en la señal obtenida de fMRI constituye una limitación técnica que impide la realización de experimentos sencillos en los que una tarea se lleve a cabo en una sola oportunidad y por un tiempo acotado. Por el contrario, obliga a planificar según ciertos principios, experimentos que logren poner en relieve solamente las modificaciones en la señal que sean adjudicables a la variable de interés, atemperando el efecto de la variabilidad intrínseca. Para esto se han utilizado tradicionalmente dos tipos de diseños experimentales: el de bloques y el de eventos. Ambos se basan en el principio estadístico de que al promediar el ruido ocasionado por la variabilidad intrínseca, su media se aproximará a 0 (cero).

En un diseño de bloques de fMRI, las tareas experimentales son agrupadas en secuencias relativamente prolongadas, de al menos 20 segundos. Retomando el ejemplo, si quiere compararse la activación suscitada por la visualización de imágenes de seres vivos, los estímulos pueden agruparse en tandas de 10 imágenes seguidas mostrando seres vivos alternando luego con 10 imágenes seguidas mostrando objetos inanimados. Pese a que los bloques contienen múltiples estímulos individuales, en la mayoría de los diseños de este tipo se asume que los procesos cognitivos de interés son constantes a lo largo del bloque. Los diseños más comunes alternan dos o más bloques de condiciones diferentes, permitiendo la identificación de diferencias entre las condiciones. Se puede también introducir una separación mediante intervalos de descanso, la cual es recomendable en muchos casos para independizar totalmente la actividad asociada con cada condición.

La otra de las modalidades principales para el diseño de experimentos en fMRI es el relacionado a eventos. Este asume que la actividad neural de interés ocurre en intervalos cortos y discretos. Los estímulos que generan esta actividad transitoria se llaman *eventos* o *ensayos*. Volviendo a retomar el ejemplo anterior, en el caso de un diseño de este tipo se mostrarían los eventos (imágenes de la condición "ser vivo" o de la condición "objeto inanimado") separados entre ellos por un tiempo que puede ser fijo o variable, y que en la generalidad de los casos es de entre 4 y 20 segundos. A diferencia de los diseños de bloques, en este caso los estímulos no son presentados en

forma agrupada, y además la secuencia suele ser aleatoria o semialeatoria, es decir, no se repite el orden de presentación de las distintas condiciones. Por último, mediante la combinación o promediado de la señal obtenida para cada estímulo de una misma condición se puede poner de manifiesto la activación buscada. El diseño de eventos, ha permitido estudiar de manera más eficiente procesos cognitivos de muy corta duración tales como el reconocimiento, la evocación de una memoria, o la puesta en marcha de un proceso atencional, cuyas señales asociadas se perderían en un diseño de bloques.

1.3.2.3. Aplicación en el estudio del procesamiento emocional

Como se expuso en el capítulo 1.2.1, uno de los paradigmas reinantes en el campo de la investigación sobre el procesamiento emocional, popularizado por las investigaciones de Paul Ekman, postuló inicialmente la existencia de un grupo de *emociones básicas* (alegría, tristeza, miedo, desprecio, enojo y sorpresa) para las cuales debían existir diferentes programas *subcorticales e innatos* que relacionaran ciertas evocaciones con muestras faciales de afecto universalmente distinguibles [Ekman y cols. 1969].

Esta concepción ha sido evaluada por un gran número de trabajos que utilizaron a la fMRI como herramienta para intentar identificar dichos programas neuronales, principalmente mediante el uso de imágenes de rostros humanos con diferentes expresiones emocionales faciales que son mostradas a los participantes. En años recientes se publicó un metaanálisis que mediante la búsqueda sistemática en la base de datos de PubMed identificó más de 500 trabajos publicados con palabras clave que incluyeron "*fMRI*" más el término *rostros* (en inglés) acompañado de alguno de los vocablos que identifican a las *emociones básicas* [Fusar-Poli y cols. 2009]. El estudio analizó más de 100 publicaciones que cumplieron con los criterios de inclusión, fundamentalmente haber aplicado fMRI en sujetos sanos utilizando algún experimento de visualización de la expresión emocional en rostros humanos. Entre sus hallazgos (tomando como ejemplo alegría y tristeza) se describe que el

procesamiento para rostros alegres se asoció con un incremento en la activación de: circunvolución occipital medial derecha, precúneo izquierdo, amígdala izquierda, ínsula izquierda, circunvolución frontal medial izquierda, putamen izquierdo, cerebelo izquierdo, circunvolución supramarginal bilateral y circunvolución temporal medial izquierda. Mientras que la activación asociada con el procesamiento de rostros tristes se dio en: circunvolución occipital superior derecha, ínsula izquierda y tálamo izquierdo. Por otro lado, al contrastar la activación asociada al procesamiento de rostros con expresión emocional contra la del procesamiento de rostros emocionalmente neutros, se vio que la alegría se asoció con una activación en amígdala bilateral, en circunvolución fusiforme izquierda y en la corteza cingulada anterior derecha; mientras que la tristeza se asoció con la activación de amígdala derecha y circunvolución lingual izquierda.

En cuanto a la comprobación del postulado inicial esgrimido por Ekman [Ekman y cols. 1969], la existencia de un grupo de *emociones básicas* que se asocian con diferentes programas innatos de activación de áreas subcorticales, los resultados antedichos descartarían la idea de que estos mecanismos son llevados a cabo exclusivamente por regiones subcorticales, dado que dichos patrones incluyen áreas corticales. Por otro lado, la comprobación de que los patrones hallados correspondan a mecanismos innatos requiere de otra metodología.

Por último, cabe mencionar que la fMRI también se ha utilizado para estudiar otros aspectos relacionados con la fisiología de las emociones, entre otros: el rol del sistema nervioso autónomo [Critchley 2009], la regulación emocional [Ochsner y cols. 2012] y la relación con la prosodia [Wildgruber y cols. 2006]; así como también ha sido ampliamente aplicada, inclusive por nuestro grupo de investigación, en la descripción de las alteraciones en el procesamiento emocional asociadas con diversas patologías de la esfera psiquiátrica, entre ellas, la esquizofrenia [de Achaval y cols. 2010; Townsend y Altshuler 2012; Groenewold y cols. 2013; Villarreal y cols. 2014; van Zutphen y cols. 2015; Drucaroff y cols. 2016].

1.3.2.4. Aplicación en el estudio de la esquizofrenia y las psicosis

Pese a que se ha postulado la potencial utilidad clínica de las neuroimágenes funcionales en la esquizofrenia y psicosis, tanto a nivel diagnóstico [McGuire y cols. 2008] como de estadificación y pronóstico [Wood y cols. 2011], este tipo de aplicaciones continúa en discusión en los espacios avocados a la generación del conocimiento y no ha logrado incorporarse a la práctica de la psiquiatría [Mathalon 2011]. De hecho se ha intentado sin éxito caracterizar aspectos imagenológicos de utilidad clínica para grupos de individuos en distintas fases o con características particulares de estos trastornos, desde sujetos con riesgo elevado de padecer psicosis [Dutt y cols. 2015], pasando por pacientes en las primeras etapas de un cuadro psicótico [Fusar-Poli y cols. 2008] e incluso en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento [Nakajima y cols. 2015]. Más allá de identificar algunas áreas cerebrales de interés en cada caso, las revisiones llegan a conclusiones similares: los resultados son heterogéneos, poco concluyentes y en ocasiones contradictorios [Fusar-Poli y cols. 2008; Dutt y cols. 2015; Nakajima y cols. 2015]. Es por esto que actualmente las neuroimágenes funcionales en particular no tienen ningún papel en el abordaje clínico de los pacientes que padecen esquizofrenia y psicosis, como tampoco tienen un rol destacado las neuroimágenes en general [SIGN 2013; NICE 2014].

Durante los últimos años se ha producido un acelerado incremento de las

publicaciones que reportan el análisis mediante fMRI de diversas funciones cerebrales llevadas a cabo por pacientes con esquizofrenia [Gur y Gur 2010]. En cuanto a las funciones cognitivas generales puede citarse por ejemplo el reporte de que la afección de la memoria de trabajo que padecen estos pacientes no podría ser explicada por alteraciones en funciones específicas (como la fonológica) sino que estaría dada por la afección de componentes ejecutivos parietales [Barch y Csernansky 2007], lo cual sustenta la concepción de que las alteraciones cognitivas son un dominio central del trastorno, y no una afección secundaria. En lo referido específicamente al procesamiento emocional, se reportó por ejemplo que en pacientes con esquizofrenia existe una hipoactivación en la amígdala izquierda y en ambos hipocampos ante la visualización de rostros con expresiones emocionales. Interesantemente, en la misma muestra de sujetos no pudo objetivarse ningún deterioro mediante pruebas clínicas de discriminación emocional. Por lo que se postuló que la fMRI expuso parte del mecanismo de funcionamiento de una alteración que se pondría de manifiesto con tareas emocionales más complejas y exigentes [Gur y cols. 2002], como las que deben llevarse a cabo en la vida diaria.

Cabe preguntarse por qué ha ocurrido tal proliferación en la utilización de la fMRI en pacientes con psicosis, dado que la técnica carece de utilidad clínica. Si bien no se puede descartar de antemano la influencia de lo que podría denominarse una "moda científica", resulta insoslayable que la investigación de la fisiopatología de estos trastornos reviste interés en sí mismo

independientemente de su aplicabilidad clínica inmediata. Aceptando esto, las fortaleza de la fMRI (capacidad de inferencia al respecto del funcionamiento cerebral, muy buena resolución espacial, no invasividad, inocuidad, costos relativamente accesibles) la colocan como una herramienta destacada para el estudio de la fisiología cerebral en general, y de aspectos fisiopatológicos puntuales en pacientes con esquizofrenia y psicosis [Gur y Gur 2010]. El uso de fMRI en estos pacientes se sostiene entonces sobre la idea de que, con la consecuente adición de conocimientos fisiopatológicos específicos derivados del estudio funcional cerebral, se hace más plausible que en un futuro relativamente cercano se pueda dar el salto cualitativo de entendimiento requerido desde el campo teórico para que esta herramienta de neuroimágenes penetre al campo clínico práctico, como remarcan algunos autores [Schmidt y cols. 2014].

Por último, la iniciativa denominada Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (CNTRICS) tiene como uno de sus objetivos el de encontrar biomarcadores relacionados con las psicosis [Taylor y MacDonald 2012]. Sus integrantes indican que reconocen la importancia del procesamiento socio-emocional en la esquizofrenia y por eso han evaluado la potencialidad de las neuroimágenes funcionales durante tareas específicas de procesamiento de este tipo de tareas, como un potencial valioso biomarcador de psicosis. Dividen al procesamiento emocional en cinco constructos: adquisición de valores y formas de respuesta socio-afectivas,

reconocimiento y respuesta a estímulos socio-emocionales, inferencias sobre el estado mental de bajo nivel, inferencias sobre el estado mental de alto nivel y regulación según el contexto. Entre sus conclusiones, indican que de estos cinco constructos, solamente el de reconocimiento y respuesta a estímulos socio-emocionales (puntualmente el reconocimiento) es actualmente un potencial biomarcador de psicosis. Este es el tipo de tareas utilizadas en los experimentos de esta tesis.

Como se mencionó anteriormente, una de las líneas de investigación desarrolladas por nuestro grupo se encarga de estudiar el procesamiento de estímulos socio-emocionales en pacientes con esquizofrenia mediante la utilización de fMRI [de Achaval y cols. 2012; Goldschmidt y cols. 2014]. El desarrollo de biomarcadores para estas funciones específicas puede verse potenciado por la aplicación de las técnicas novedosas para el análisis de las neuroimágenes funcionales, como las que se desarrollan en la presente tesis.

1.3.3. *Análisis multivariado de patrones*

1.3.3.1. Características generales y potencialidad

Las técnicas tradicionales de análisis de fMRI se basan en el promediado de las sucesivas repeticiones de una condición experimental y tienen la ventaja de poder identificar las áreas cerebrales que se activan consistentemente en un grupo de sujetos ante dicha tarea [Kim y Ogawa 2012]. En este contexto, la variabilidad en la activación suscitada por la tarea es entendida como ruido.

Sin embargo, en los últimos años se vienen desarrollando distintas herramientas de análisis para los datos de fMRI, que ya no se limitan a objetivar solamente las activaciones que se dan en forma consistente. Un conjunto de ellas son las denominadas técnicas de *análisis multivariado de patrones* (MVPA, por sus siglas en inglés, también denominado en ese idioma con las mismas siglas como *Multi-Voxel Pattern Analysis*). Estas metodologías tienen en cuenta la dependencia en la actividad de los distintos *vóxeles*, y gracias a ello permiten alcanzar resultados cualitativamente diferentes a los que se obtienen mediante la forma de análisis tradicional univariado [Mahmoudi y cols. 2012]. Otra diferencia sustancial es que, por su enfoque en la identificación de patrones y la potencia asociada a ellos, no requiere la atenuación de las diferencias interindividuales mediante el promediado de las activaciones objetivadas en los distintos sujetos de un grupo, pudiendo analizar

los *patrones de activación* de cada individuo en forma independiente [Wang y cols. 2013]. Las técnicas de MPVA incluyen el *análisis de correlación*, el *análisis de similitud representacional* y el *análisis de clasificación* [Haxby 2012].

El *análisis de correlación* se basa en calcular cuánto correlaciona el *patrón de activación* para un grupo de variables (*vóxeles*) seleccionadas durante un tipo de tarea, con los *patrones de activación* para las mismas variables durante tipos de tareas diferentes, o idénticos (pero realizados en corridas diferentes). Si la correlación es significativamente mayor para las diferentes corridas de las tareas idénticas, se concluye que el *patrón de activación* es informativo para esa tarea, y por ende, que los *vóxeles* utilizados para la correlación contienen información al respecto de la tarea llevada a cabo. El primer trabajo que aplicó formalmente el análisis de correlación fue publicado por James Haxby en la revista *Science* a principios del siglo XXI [Haxby y cols. 2001]. Según refiere el mismo autor [Haxby 2012], el trabajo inicialmente cobró relevancia no por lo novedoso de la metodología sino gracias a que se constituyó como un fuerte argumento a favor de que exista una representación cortical distribuida de las percepciones visuales de alto orden, y en contra de la idea de una representación modular que imperaba al momento [Kanwisher y cols. 1997], pero "*el reconocimiento de la significancia de esta innovación metodológica fue lento*" [Haxby 2012].

Por otro lado, el *análisis de similitud representacional* (RSA, por sus siglas

en inglés) permite establecer el grado de similitud que existe entre la representación cortical para un tipo de estímulo y la representación para tipos diferentes [Kriegeskorte y cols. 2008]. A diferencia del *análisis de correlación*, esta herramienta no brinda información inherente al procesamiento de un tipo de estímulo en sí mismo (como lo hace el *análisis de correlación*), sino sobre la similitud entre el procesamiento de distintos tipos de estímulo.

Por último, el *análisis de clasificación* se desentiende de la lógica correlacional. Una de sus grandes ventajas es la potencialidad para detectar a qué tipo de estímulo o tarea corresponde un *patrón de activación* cerebral determinado, y de hacerlo para cada repetición de una tarea, sin necesidad de promediar las repeticiones, como se hace en el análisis tradicional univariado y en las herramientas de MVPA que utilizan correlaciones [O'Toole y cols. 2007]. Por ejemplo, recientemente se ha aplicado con éxito este tipo de técnicas para la detección de las distintas fases del sueño en base a los datos obtenidos de la fMRI [Tagliazucchi y Laufs 2014]. Otra atributo del *análisis de clasificación* es la mayor sensibilidad, en relación a las otras herramientas, para la identificación de *patrones de activación* relacionados con la tarea [Haxby 2012]. Gracias a estas ventajas, el *análisis de clasificación* se ha instituido como la técnica de MVPA más utilizada, incluso siendo la única técnica que se menciona en algunas revisiones sobre el tema [Mahmoudi y cols. 2012; Tong y Pratte 2012].

La proyectada expansión del uso de esta herramienta [O'Toole y cols. 2007] se ha demorado, según refiere Haxby en parte debido a la complejidad para su aplicación y la poca disponibilidad de softwares que implementen las herramientas descritas. Recientemente, y con posterioridad al comienzo del presente trabajo de tesis, se han publicado algunos programas [Hebart y cols. 2014; Oosterhof y cols. 2016; Koush y cols. 2017] que amplían el magro abanico de opciones previamente existentes [Hanke y cols. 2009] (<http://code.google.com/p/princeton-mvpa-toolbox/>).

Sin embargo, parte sustancial del trabajo de tesis consistió en el desarrollo propio de las herramientas necesarias para la implementación del MPVA, elaboradas a medida para cumplir con los objetivos de este estudio. Dado que los programas informáticos disponibles no resultaban de utilidad para abordar nuestras hipótesis. Este desarrollo propio además permitió independizarse de las decisiones metodológicas de los autores de los softwares. Sirviendo también de cara al futuro como una herramienta de análisis en las subsiguientes investigaciones que realice nuestro grupo y pudiendo llevar a cabo las adaptaciones pertinentes para responder a las nuevas preguntas de investigación que surjan en el futuro.

1.3.3.2. Aplicación en el estudio del procesamiento emocional

Algunos trabajos metaanalíticos neuroimagenológicos han sugerido una relación directa entre el funcionamiento de determinadas regiones cerebrales y el procesamiento de emociones específicas [Murphy y cols. 2003]. Los dos ejemplos más fuertes al respecto son la postulación de un rol específico para el procesamiento del asco por parte de la ínsula [Murphy y cols. 2003] y de una función específica de la amígdala en el procesamiento del miedo [Phan y cols. 2002; Murphy y cols. 2003]. Sin embargo, los hallazgos de otros metaanálisis cuestionan lo antedicho, poniendo en duda la teoría que plantea que el procesamiento específico de emociones específicas puede identificarse con regiones cerebrales puntuales [Kober y cols. 2008]. Uno de estos trabajos refiere que se encontró poca evidencia para afirmar que categorías emocionales discretas puedan estar consistente y específicamente localizadas en distintas regiones cerebrales, y que por el contrario, un conjunto de regiones que interactúan (normalmente involucradas en procesos psicológicos emocionales y no emocionales) se encuentran activas durante la experiencia asociada a las distintas emociones [Lindquist y cols. 2012].

Esta disyuntiva pone de manifiesto las limitaciones de las técnicas tradicionales de análisis de las neuroimágenes, que promedian la actividad neuronal de los distintos sujetos y, al aplicar un enfoque univariado, no se orienta a detectar la posibilidad de que el sistema contenga más información

que cada uno de sus componente por separado. De esta forma, el MVPA está lentamente ganando terreno en el estudio del procesamiento emocional [Kragel y LaBar 2014].

La mayoría de los trabajos que han aplicado MVPA para investigar cómo se procesan las emociones, lo han hecho mediante la evaluación de la percepción emocional [Kragel y LaBar 2014]. Un destacado ejemplo, que ilustra la utilidad de este tipo de técnicas, es un estudio publicado por el grupo de James Haxby [Said y cols. 2010], en el cual se demostró que el *patrón de activación* en regiones que responden a la expresión facial (como el surco temporal superior) contiene información capaz de especificar adecuadamente la categoría emocional percibida. Mientras que por otro lado, al aplicar las técnicas univariadas tradicionales se obtiene como resultado un mapa de activación inespecífico, que no diferencia entre las categorías emocionales. Los autores concluyen que la información contenida en el surco temporal superior depende de la distribución espacial subyacente de la activación neuronal, que no pudo ser objetivada mediante el análisis univariado. Por lo tanto, que la especificidad funcional de dicho área podría ser inadecuadamente evaluada si se utilizan solamente las técnicas tradicionales de análisis.

Por último, otra línea de trabajos que aplicaron MVPA al estudio del procesamiento emocional, lo hizo con herramientas de inducción o de vivencia emocional. Interesantemente, han encontrado evidencia de que diferentes

estados emocionales se asocian con patrones discretos de actividad neuronal a lo largo de distintos tipos de emociones. Además, se observó cierta consistencia de este patrón entre distintos sujetos y una correspondencia entre el sentimiento subjetivo y el *patrón de activación* neuronal subyacente [Nummenmaa y Saarimaki 2017]. Sin embargo, hasta el momento los patrones objetivados no parecen ser extrapolables entre los distintos trabajos, lo que puede adjudicarse a diferencias en la metodología aplicada [Kragel y LaBar 2016].

En conclusión, los estudios mencionados han demostrado que los patrones de actividad cerebral contienen información específica para cada emoción. Se plantea que redirigir las preguntas de investigación desde simplemente "si los diferentes estados emocionales están representados en la actividad del sistema nervioso" hacia "cómo la estructura de la información contenida en la actividad neuronal mapea estados emocionales discretos" permitirá un avance conceptual en el mencionado campo del conocimiento [Kragel y LaBar 2014]. Esto puede lograrse pasando de los enfoques univariados a los modelos multivariados, lo que brinda la posibilidad a los investigadores de inferir un estado emocional en un individuo en un determinado momento. Se destaca que esta potencialidad aumenta la sinergia entre la investigación con neuroimágenes y las teorías psicológicas de la emoción, posibilitando una mejor comprensión de las mismas [Kragel y LaBar 2014].

1.3.3.3. Aplicación en el estudio de la esquizofrenia y las psicosis

El uso de las técnicas de *análisis multivariado de patrones* para el estudio de la esquizofrenia y las psicosis se encuentra en sus etapas iniciales. Esto se ve reflejado en la pequeña cantidad de trabajos que arrojó como resultado la búsqueda específica realizada en el mes de septiembre de 2017 en el portal PubMed ([https://www. pubmed.gov](https://www.pubmed.gov), del National Institute of Health -NIH- estadounidense). De los 24 trabajos que incluyeron en su título o resumen los términos de búsqueda relacionados tanto con esquizofrenia/psicosis como con *análisis multivariado de patrones*, solamente 11 fueron estudios en los que efectivamente se aplicaron técnicas de *análisis multivariado de patrones* a neuroimágenes funcionales en pacientes con esquizofrenia y psicosis. De ellos, la mayoría indagó exclusivamente en los patrones de conectividad, y solamente 4 trabajos estudiaron en forma multivariada el *patrón de activación* ante alguna tarea específica [Yoon y cols. 2008; Bleich-Cohen y cols. 2014; Gaebler y cols. 2015; Koch y cols. 2015]. Cabe aclarar que ninguno de estos estudios investigó el procesamiento emocional, y que, con excepción del primero, todos fueron publicados durante el transcurso de los estudios destinados a la escritura de esta tesis.

Dos de las publicaciones mencionadas se centraron en la diferenciación diagnóstica entre pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos [Bleich-Cohen y cols. 2014; Koch y cols. 2015], si bien el de Bleich-Cohen y cols. incluyó dos

subgrupos distintos de pacientes con el trastorno. En ambos casos se utilizaron tareas cognitivas y se buscaron las áreas cuyo *patrón de activación* asociado diferenciara mejor a los grupos en cuestión. La clasificación diagnóstica tuvo una elevada tasa de aciertos (88% y 91%) en estos dos trabajos, aunque debe verificarse la replicabilidad de esta metodología.

Por otro lado, los restantes dos estudios se enfocaron en los déficits que pudieran mostrar los pacientes con esquizofrenia para el desempeño de ciertos tipos de procesamiento cerebral. En el primero se demostró una mayor sensibilidad de las técnicas multivariadas en comparación con herramientas de análisis univariado para objetivar la disfunción existente en los pacientes con esquizofrenia a la hora de diferenciar espontáneamente a distintas clases de estímulos visuales [Yoon y cols. 2008]. Por último, la publicación más reciente describió alteraciones particulares del sistema auditivo, relacionadas con las redes que procesan los estímulos salientes, las cuales han sido implicadas en la producción de alucinaciones auditivas [Gaebler y cols. 2015].

1.4. Hipótesis

En términos generales, las hipótesis del presente proyecto son (a) que los pacientes con esquizofrenia procesan a nivel cerebral los estímulos emocionales de una forma deficitaria con respecto a los sujetos sanos y (b) que las técnicas de *análisis multivariado de patrones* en fMRI son útiles para estudiar el procesamiento emocional en pacientes con psicosis.

A continuación se enumeran detalladamente las hipótesis específicas puestas a prueba:

1a) En sujetos sanos, los *patrones de activación* cerebral global diferencian a los estímulos de distintas categorías emocionales.

1b) En pacientes con esquizofrenia, los *patrones de activación* cerebral global no diferencian a los estímulos de distintas categorías emocionales, o bien los diferencian en forma deficitaria.

2a) En sujetos sanos, los *patrones de activación* internos de cada una de las *regiones de interés* estudiadas diferencian a los estímulos de distintas categorías emocionales.

2b) En pacientes con esquizofrenia, los *patrones de activación* internos de cada una de las *regiones de interés* estudiadas no diferencian a los estímulos de distintas categorías emocionales, o bien los diferencian en forma deficitaria.

3a) En sujetos sanos, los *patrones de activación* para el conjunto de las *regiones de interés* estudiadas en cada hemisferio diferencian a los estímulos de distintas categorías emocionales.

3b) En pacientes con esquizofrenia, los *patrones de activación* para el conjunto de las *regiones de interés* estudiadas en cada hemisferio en los pacientes con esquizofrenia no diferencian a los estímulos de distintas categorías emocionales, o bien los diferencian en forma deficitaria.

4a) En sujetos sanos, existe una lateralización hemisférica funcional de los *patrones de activación* para el conjunto de las *regiones de interés* estudiadas en la diferenciación de estímulos emocionales.

4b) En pacientes con esquizofrenia, no existe lateralización hemisférica funcional de los *patrones de activación* para el conjunto de las *regiones de interés* estudiadas en la diferenciación de estímulos emocionales, o bien la misma está alterada.

5a) En sujetos sanos, a nivel grupal los *patrones de activación* ante estímulos emocionales para el conjunto de las *regiones de interés* estudiadas son generalizables, por lo que permiten identificar a los sujetos sanos.

5b) En pacientes con esquizofrenia, a nivel grupal dichos *patrones de activación* para el conjunto de las *regiones de interés* estudiadas son menos generalizables. Es inferior la identificación de los pacientes con esquizofrenia.

2. Objetivos

2.1. Objetivos generales

Los objetivos generales de la presente tesis son estudiar el procesamiento emocional en sujetos sanos y pacientes que padecen psicosis, particularmente esquizofrenia, a través del desarrollo y evaluación de la utilidad de un conjunto de técnicas para el análisis de las imágenes de fMRI.

Las técnicas mencionadas se denominan genéricamente *análisis multivariado de patrones*. Brindan resultados cualitativamente diferentes a los que pueden obtenerse con las herramientas tradicionales de análisis de las neuroimágenes funcionales, teniendo la posibilidad de describir características del procesamiento emocional en las psicosis, que no han sido evaluadas previamente. Parte central del trabajo de tesis se propone el desarrollo del software necesario para la adaptación y aplicación de estas técnicas. Las cuales, según nuestro mejor conocimiento, no han sido previamente desarrolladas ni utilizadas en el país y nunca se han aplicado al estudio del procesamiento emocional en pacientes con psicosis a nivel mundial.

Además, con este desarrollo se hace disponible un conjunto de herramientas potencialmente útiles para el estudio de los procesos cerebrales en general, ya sean emocionales o no, tanto en sujetos sanos como en pacientes que padecen cualquier trastorno psiquiátrico.

2.2. Objetivos específicos

Para la identificación a nivel individual de rostros con expresión de dos diferentes categorías emocionales (alegres vs. tristes; alegres vs. neutros; tristes vs. neutros):

- 1) Evaluar la utilidad del estudio de los *patrones de activación* cerebral global, y constatar si existe un déficit en los pacientes con esquizofrenia para este procesamiento cerebral.
- 2) Estudiar los *patrones de activación* interno en cada una de las *regiones de interés* seleccionadas, y verificar si existen alteraciones en pacientes con esquizofrenia.
- 3) Estudiar en cada hemisferio cerebral los *patrones de activación* conjuntos de las *regiones de interés* seleccionadas, y evaluar si existen alteraciones en pacientes con esquizofrenia.
- 4) Establecer un índice de lateralización hemisférica para los *patrones de activación* conjuntos de las *regiones de interés* seleccionadas, y determinar si existen alteraciones en la lateralización de estas funciones en pacientes con esquizofrenia.

Para el procesamiento a nivel grupal de cada una de las categorías de expresión emocional (alegre, triste, neutra):

- 5) Establecer si los *patrones de activación* conjuntos de las *regiones*

de interés seleccionadas diferencian entre pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos, y evaluar si la categorización es deficitaria en el grupo de pacientes con esquizofrenia.

3. Materiales y métodos

3.1. Participantes

En todos los casos, el registro y el uso de la información proveniente de los sujetos se realizó de acuerdo con los principios detallados en la Declaración de Helsinki, incluyendo la firma de un consentimiento informado por todos los individuos, que tuvo la aprobación por parte del Comité de Ética local.

Se evaluaron 24 pacientes ambulatorios con esquizofrenia, diagnosticados según DSM-5. Se requirió: (a) diagnóstico de esquizofrenia confirmado mediante una entrevista semiestructurada, administrada por un psiquiatra; (b) edad entre 18 y 65 años; (c) medicación estable durante al menos dos semanas. Los criterios de exclusión fueron: (a) uso activo de drogas ilegales, según lo indicado por el paciente o el informante colateral; (b) sintomatología aguda que haya requerido ajuste de medicación antipsicótica o admisión hospitalaria en las dos semanas previas; y (c) historia de retraso mental.

Además, fueron reclutados 26 individuos sanos comparables a los pacientes en cuanto a sexo, edad y nivel socioeconómico. Los criterios de exclusión fueron: (a) uso activo de drogas ilegales según lo indicado por el sujeto; (b) presencia durante su vida de algún diagnóstico según DSM-5 de un trastorno de ansiedad, del humor o psicótico, o historia de medicación antidepresiva, antipsicóticos, anticonvulsivantes o litio.

Todos los sujetos fueron evaluados mediante una entrevista

semiestructurada para descartar la presencia de otro trastorno psiquiátrico, uso de sustancias ilegales y retraso mental. En los pacientes con esquizofrenia esta entrevista se utilizó también para corroborar el diagnóstico según DSM 5.

Además, se consignó su género y el nivel educativo máximo alcanzado, tanto propio como de su madre. Este último, como un indicador de nivel sociocultural.

En el grupo de pacientes también se constató la edad de inicio y duración de la enfermedad, así como todos los psicofármacos que estuvieran recibiendo al momento de la evaluación, y sus dosis. Por último, se puntuó la sintomatología actual mediante la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS, por su siglas en inglés) [Kay y cols. 1987].

3.2. Experimentos

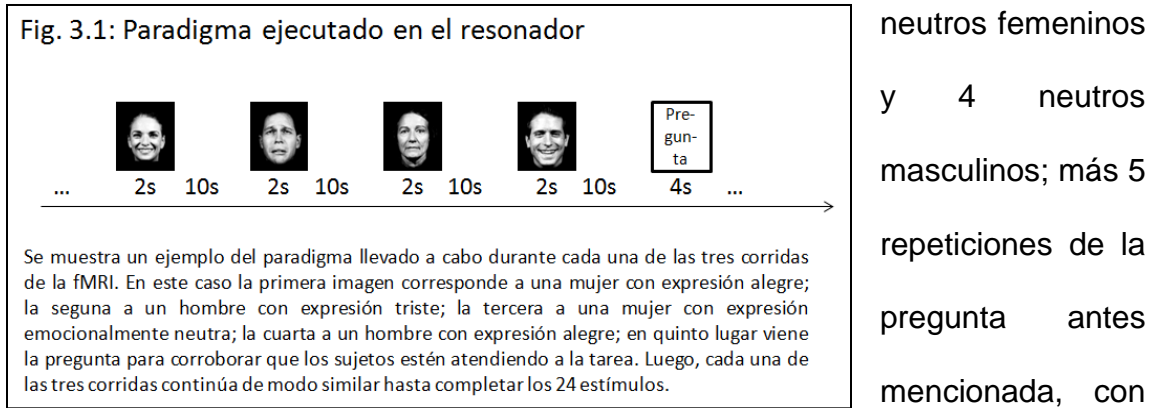
Para esta tesis se diagramó un experimento (denominado *paradigma* en el contexto de la fMRI) con el objetivo de representar lo más fielmente posible el procesamiento visual de las expresiones faciales emocionales alegres, tristes y neutras que se realiza en la vida cotidiana. Es por ello que a los sujetos no se les solicitó que realizaran ninguna tarea en particular al momento de visualizar los estímulos, sino que simplemente miraran los rostros que aparecían en las imágenes. Se realizó previamente una prueba piloto en seis individuos sanos con el fin de ajustar la planificación del experimento según la experiencia de los sujetos evaluados. El *paradigma* finalmente utilizado consistió en la visualización de imágenes de rostros humanos, cada una con una expresión emocional alegre, triste o neutra. Las imágenes elegidas han sido ampliamente utilizadas en la literatura tanto en sujetos sanos como en pacientes con esquizofrenia [Meyer y Kurtz 2009] y fueron desarrolladas originalmente con el explícito propósito de contar con un conjunto de estímulos alegres, tristes y emocionalmente neutros, adecuados para el estudio del procesamiento emocional mediante neuroimágenes funcionales [Erwin y cols. 1992]. Para su desarrollo participaron más de 100 actores profesionales, a quienes se les solicitó que mostraran determinada emoción mientras se tomaba una fotografía de su rostro. Tanto la ropa como el fondo fueron de color negro para eliminar posibles distractores. Inicialmente las fotografías fueron revisadas por seis

evaluadores para eliminar aquellas en las que hubiese asimetría o ambigüedad en la emoción expresada. Las imágenes aceptadas fueron luego evaluadas por 160 estudiantes, que las clasificaron según la emoción retratada. Solo se tuvieron en cuenta para este estudio las fotografías para las cuales más del 90% de los participantes hubieran dado la misma respuesta.

En nuestro estudio, se muestran sucesivamente imágenes que contienen cada una un rostro humano en escala de grises. Cada imagen permanece en la pantalla durante 2 segundos, y está separada de la anterior y la siguiente por un intervalo de 10 segundos, tiempo suficiente para que la señal BOLD asociada al estímulo anterior retorne a un valor muy cercano al basal [Buxton y cols. 2004]. Los sujetos no deben realizar ninguna tarea en particular al momento de visualizar las imágenes. Para asegurarse que se encuentran prestando atención a la tarea, se incluye aleatoriamente (en lugar de una nueva imagen) una pregunta al respecto de la imagen previa ("¿La última imagen que vio es de un hombre?" o "¿La última imagen que vio es de una mujer?") a la cual el sujeto debe responder por sí o por no mediante una botonera que mantiene en su mano hábil, disponiendo de 4 segundos de tiempo para dar una respuesta. Al igual que para las imágenes que contienen los rostros, la pregunta está separada de la siguiente imagen por un intervalo de 10 segundos.

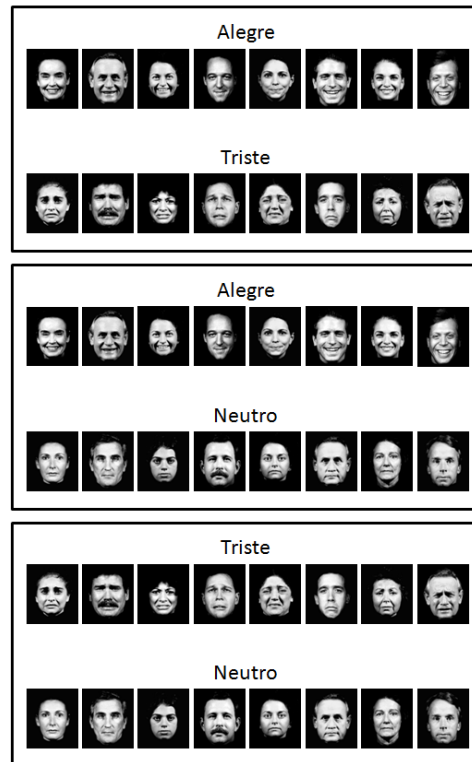
Para cada una de las tres corridas que se llevaron a cabo por cada individuo estudiado, se mostraron 24 imágenes de rostros (fig. 3.1): 4 alegres

femeninos, 4 alegres masculinos, 4 tristes femeninos, 4 tristes masculinos, 4



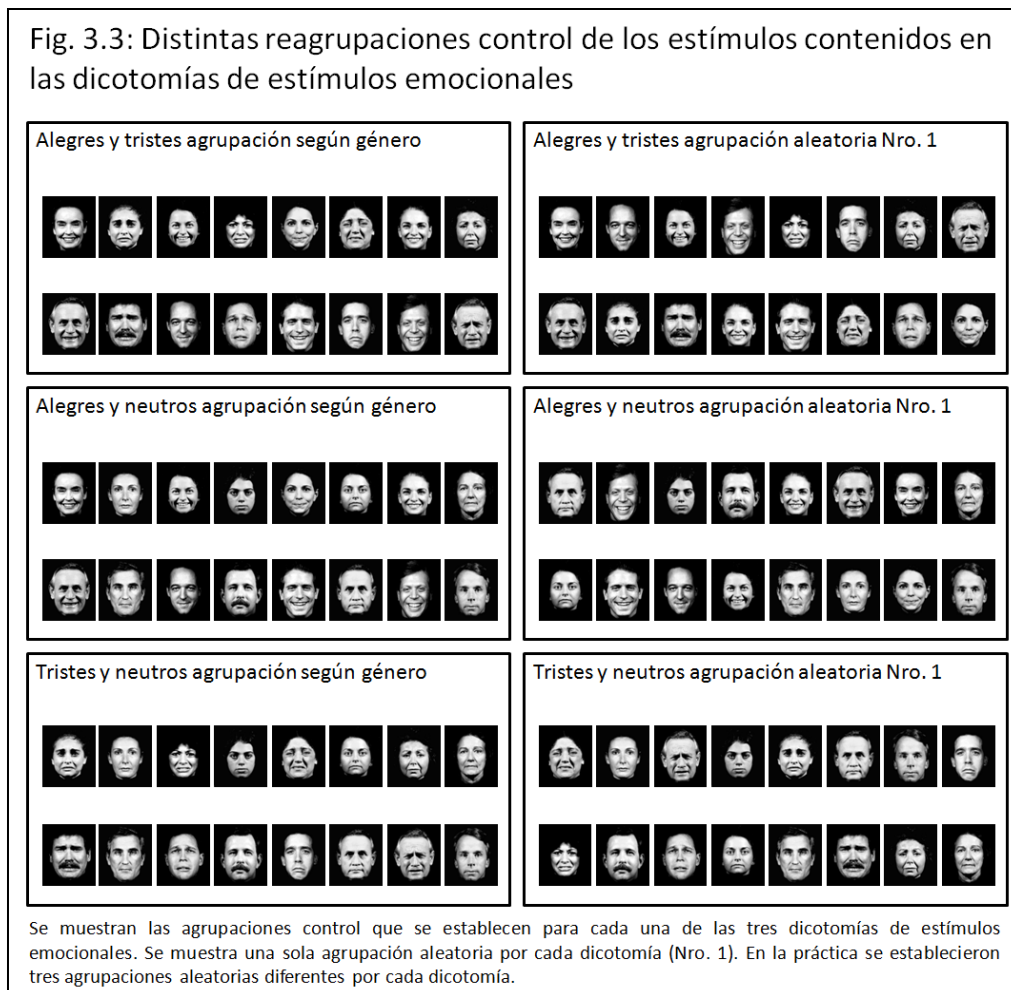
el objetivo de corroborar que los sujetos estuviesen atentos; además se deja inicialmente 1 minuto de tiempo para tomar una medida de la actividad basal, al igual que 1 minuto luego de la última imagen. El orden de los estímulos fue igual para todos los sujetos estudiados, con una secuencia semialeatorizada de modo tal que no hubiese más de tres estímulos consecutivos de la misma condición emocional ni más de cinco fotografías consecutivas que muestren sujetos del mismo género. Tampoco se permitió la repetición de la pregunta cada menos de tres imágenes.

Fig. 3.2: Dicotomías de estímulos emocionales



Se muestran las tres dicotomías que se establecen al contrastar los tres tipos de estímulos emocionales utilizados.

El objetivo de estos experimentos es poder comparar las dicotomías alegre vs. triste; alegre vs. neutra; y triste vs. neutra. Por una cuestión de practicidad, se incluyeron las tres dicotomías en el mismo lapso temporal (fig. 3.2), pero con el diseño aplicado se pueden independizar las tres comparaciones de interés. Además, este diseño también permitió incluir para cada dicotomía una comparación control: género (mujer vs. hombre) (fig. 3.3) y tres distribuciones semialeatorias de los mismos estímulos (fig. 3.3). Las distribuciones semialeatorias tienen para cada uno de los dos grupos igual cantidad de estímulos de cada tipo emocional y de cada género.



3.3. Adquisición de las neuroimágenes funcionales

Los datos de la fMRI fueron adquiridos mediante un resonador con campo magnético de 3 Tesla (General Electric HDx) con una bobina de 8 canales. La señal BOLD fue medida utilizando una secuencia de gradiente eco-planar (EPI) potenciada en T2*. Fueron obtenidos treinta y tres cortes axiales continuos en el denominado plano AC-PC, que toma como referencia un corte en el que se observa tanto la comisura anterior como la comisura posterior. El tiempo de repetición (TR) utilizado fue de 2 segundos, el tiempo de eco (TE) de 30 ms., el ángulo del pulso de radiofrecuencia (flip) de 90°, el campo de visión (FOV) de 24 cms.. Se usó una matriz de 64 x 64 píxeles, y el tamaño del *vóxel* se definió en 3,75 mm. x 3,75 mm. x 4 mm.

Se adquirieron tres sesiones de 210 volúmenes por cada sujeto, con una duración de 7 minutos cada una. Además se obtuvo una secuencia estructural T1 SPGR-IR (spoiled-gradient-echo-sequence) de alta resolución y en forma volumétrica de 166 cortes sagitales como referencia anatómica: 1,2 mm. de espesor por corte, TR 7,256 ms., TE 2,988 ms., ángulo de rotación del pulso de radiofrecuencia 8°, FOV 26 cm., matriz de 256 x 256 píxeles.

3.4. Análisis tradicional univariado de resonancia magnética funcional

Todos los datos de la fMRI fueron preprocesados y modelados mediante el programa SPM8 [Friston 2007] implementado en MATLAB (MATLAB R2011b, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States). A continuación se enumeran los pasos aplicados para el análisis tradicional univariado en este trabajo. Todos ellos se aplicaron a nivel de cada sujeto, con excepción del paso final.

3.4.1. Preproceso

1- **Realineación** corrige el efecto de los movimiento cefálicos, que perjudican la calidad de la imagen. Aplica transformaciones lineales de rotación y traslación a cada volumen hacia una posición de referencia. Los parámetros de movimiento estimados se usaron luego en el ajuste paramétrico del modelo.

2- **Corrección temporal de cortes** dado que las imágenes se adquieren en cortes sucesivos con un leve desfase temporal entre ellos, este paso corrige este desfase aplicando operaciones matemáticas complejas (Transformadas de Fourier) para llevar a la señal obtenida en cada corte a un mismo instante de tiempo.

3- **Normalización** para poder analizar en forma grupal las imágenes de activación de cada sujeto, se homogeneiza el formato de las mismas, de modo tal que coincidan con un atlas anatómico específico. Esto se realiza a través de transformaciones no lineales que modifican el tamaño y proporción del voxel para que coincidan con un cerebro estándar. En este caso se utilizó el atlas denominado MNI -por Montreal Neurological Institute- [Collins y cols. 1998].

4- **Suavizado** recalcula los valores de señal de cada voxel de modo tal que sean dependientes de los valores de los vóxeles contiguos. Esto permite corregir, por un lado, parte de los desplazamientos que no hayan sido corregidos por la realineación, y por el otro, parte de las diferencias.

3.4.2. Modelado y análisis grupal

1- **Modelado a nivel individual:** mediante el modelo general lineal (expuesto detalladamente en el capítulo 1.3.2.1. Descripción del método), se estima en cada *vóxel* cuánto se parece la señal asociada a cada categoría de estímulos (se agrupan las distintas repeticiones de cada categoría) a la señal ideal para la respuesta hemodinámica ante la activación neuronal (HRF). En este caso, como resultado se obtuvo para cada *vóxel* un parámetro (β) que representa la activación suscitada por cada tipo de estímulo utilizado: alegre, tristes, neutro.

2- **Contrastes:** para obtener los valores correspondientes a las activaciones diferenciales de interés, se realizan operaciones matemáticas sobre los parámetros (β) asociados a cada tipo de estímulo. En este caso se efectuaron los siguientes contrastes: (1) alegres - tristes, (2) tristes - alegres, (3) alegres - neutros, (4) neutros - alegres, (5) tristes - neutros, y (6) neutros - tristes.

3- **Análisis grupal:** se tomaron por separado los valores de cada uno de los contrastes de interés en todos los individuos de cada grupo, pacientes con esquizofrenia por un lado y sujetos sanos por el otro. Para dichos valores se calculó en cada *vóxel* la significancia estadística mediante una *prueba t de una muestra*, que compara los valores obtenidos con una distribución de media 0. Dado que lo que se está evaluando en cada contraste es la resta entre dos

condiciones, la significancia estadística con respecto al cero es el valor que representa la diferencia de activación entre ambas condiciones. El umbral estadístico utilizado fue de $p < 0,001$, sin corrección para comparaciones múltiples. La mínima extensión de activación considerada significativa fue de 30 *vóxeles* contiguos.

4- **Análisis comparativo grupal:** los mismos contrastes de interés se evaluaron para confrontar la activación de ambos grupos. En este caso el método estadístico aplicado en cada *vóxel* fue la *prueba t de muestras independientes*, que compara los valores de uno y otro grupo. Al igual que en el estudio de cada grupo por separado, se utilizó un umbral estadístico de $p < 0,001$, sin corrección para comparaciones múltiples, y la mínima extensión de activación considerada significativa fue de 30 *vóxeles* contiguos.

3.5. Desarrollos metodológicos en *análisis multivariado de patrones*

El *análisis multivariado de patrones* constituye una novedosa técnica para el procesamiento de las imágenes adquiridas mediante resonancia magnética funcional, capaz de brindar resultados cualitativamente diferentes a los que se obtienen aplicando las metodologías tradicionales de análisis.

A continuación se describirá la forma en que fue adaptada y aplicada la metodología de *análisis multivariado de patrones* en nuestro trabajo para el estudio del procesamiento emocional en pacientes con esquizofrenia, y su comparación con sujetos sanos. Todos los pasos descritos a continuación se aplican a nivel individual en cada uno de los sujetos que participan del estudio.

Inicialmente se utilizó el software SPM8 [Friston 2007] implementado en MATLAB para el preproceso (cap. 3.5.1.1) y el modelado (cap. 3.5.1.2). Por otro lado, se desarrolló código de programación propio en el lenguaje de MATLAB, para la *selección de características* (cap. 3.5.1.3) y la clasificación (cap. 3.5.1.4), así como para todas las aplicaciones puntuales (cap. 3.5.2).

En los capítulos siguientes se describen detalladamente los pasos desarrollados, y el modo en que se implementaron para cada una de las aplicaciones puntuales de esta tesis.

3.5.1. Principios generales

3.5.1.1. Preproceso

Se preprocesaron los datos de un modo similar al implementado para el análisis tradicional univariado del fMRI relacionado a evento. Dentro de cada sujeto, las imágenes fueron realineadas espacialmente para minimizar los artefactos generados por movimientos de la cabeza (*realign*, en inglés) y ajustadas según el tiempo de obtención de los cortes (*slice timing correction*, en inglés). Sin embargo, parte del preproceso tiene diferencias de relevancia.

Por un lado, las imágenes de los distintos sujetos en el análisis cerebral global no fueron homogeneizadas para coincidir con ningún atlas anatómico cerebral (*normalización*). Para el resto de los *análisis multivariados* se aplicó la normalización, dado que se necesitó tener como referencia un atlas anatómico [Tzourio-Mazoyer y cols. 2002] para definir las *regiones de interés*. Para ningún *análisis multivariado* se realizó el suavizado (*smoothing*, en inglés) de las imágenes. Por último, luego de los pasos anteriores los datos ya son adecuados para aplicar el modelado mediante el *Modelo General Lineal*. En este caso, a diferencia del análisis tradicional univariado, para todas las técnicas de *análisis multivariado* utilizadas en esta tesis se implementó un *modelo por ensayos individuales* (cap. 3.5.1.2), que no agrupa *a priori* a los estímulos dentro de ninguna categoría.

3.5.1.2. *Modelo por ensayos individuales*

Mediante la aplicación del *Modelo General Lineal* en cada uno de los *vóxeles* de la imagen, se genera un mapa de activación cerebral independiente asociado a cada uno de los estímulos individuales que ha visualizado el sujeto. En este caso, no se agrupan los estímulos *a priori* según categoría emocional (alegres, tristes o neutros), como se hace en las técnicas tradicionales de análisis. Por el contrario, cada estímulo individual se consideran en forma independiente del resto.

El estudio por ensayos individuales no es una condición necesaria para el *análisis de patrones multivariados*, pero existen en la literatura reportes de usos equiparables al que se hace aquí [Shinkareva y cols. 2011; Wang y cols. 2013].

El modelo incluye una *variable resultado* (y), una o más *variables predictoras* (x), tantos *parámetros* (β , que deben estimarse) como variables predictoras, y una variable *error* o *residuo* (ϵ , que se desprende del cálculo). Es de notar, que la fórmula es exactamente la misma que la utilizada para el análisis tradicional univariado, lo único que se modifica es la asignación de las variables predictoras (x), en lugar de asignar una variable predictora (x) a cada categoría emocional, se asigna una a cada estímulo individual. Esta modificación determina una diferencia fundamental en los resultados que arroja el modelado. A continuación se muestra la fórmula:

$$y_1 = x_{1,1} * \beta_1 + x_{1,2} * \beta_2 + \dots + x_{1,p} * \beta_p + \varepsilon_1$$

$$y_2 = x_{2,1} * \beta_1 + x_{2,2} * \beta_2 + \dots + x_{2,p} * \beta_p + \varepsilon_2$$

...

$$y_n = x_{n,1} * \beta_1 + x_{n,2} * \beta_2 + \dots + x_{n,p} * \beta_p + \varepsilon_n$$

Cada línea, con su respectivo subíndice, representa un punto en el tiempo.

y: *variable resultado*. Valor que representa la señal en el *vóxel*. El subíndice (desde 1 hasta n) representa el punto en el tiempo.

x: *variables predictoras*. Presencia o no del estímulo. En este caso se asignará un valor de 1 para el punto del tiempo en que ocurra el estímulo, y un valor de 0 para todos los otros puntos de tiempo. El primer subíndice (desde 1 hasta n) representa el punto en el tiempo; el segundo subíndice (desde 1 hasta p, donde p sería el número total de estímulos individuales) codifica a qué estímulo refiere.

β : *parámetros*. Se calculan con los datos contenidos en las variables x e y de modo tal que su valor estimado sea el que de como resultado *residuos* (ε) de menor magnitud. El subíndice codifica a qué estímulo individual refiere. Siempre es el mismo subíndice que en la *variable predictora* asociada.

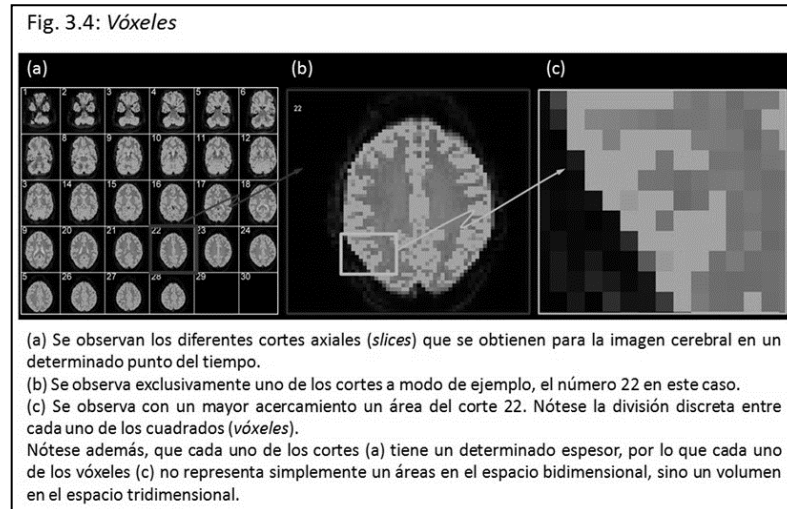
ε : *errores o residuos*. Variabilidad no explicada por el modelo. El subíndice (desde 1 hasta n) representa el punto en el tiempo.

De hecho, las *variables predictoras* son matemáticamente fusionadas (*convolved*, en inglés) con la respuesta hemodinámica esperada en el caso de actividad neuronal (véase HRF en el glosario y fig. 1.2 del cap. 1.3.1.2). Por lo tanto, cuanto más parecida a la señal de actividad neuronal es la señal obtenida (y) en el punto de tiempo en que está ocurriendo el estímulo individual (x), el *parámetro* (β) asociado a ese estímulo tomará valores más elevados, dado que eso minimizará la variabilidad no explicada por el modelo (ϵ). Es por eso que los *parámetros* (β) de cada estímulo representan la actividad neuronal asociada con el estímulo en cuestión.

Para los procedimientos de *análisis multivariado* de esta tesis, se utilizan las imágenes obtenidas para cada uno de los estímulos individuales. Cada una de estas imágenes está compuesta por un *parámetro* (β) asociado al estímulo en cuestión en cada uno de los *vóxeles*.

3.5.1.3. Selección de características

En vistas de lograr una clasificación lo más adecuada posible, la cantidad de *vóxeles* que se obtiene en cada imagen de una resonancia magnética



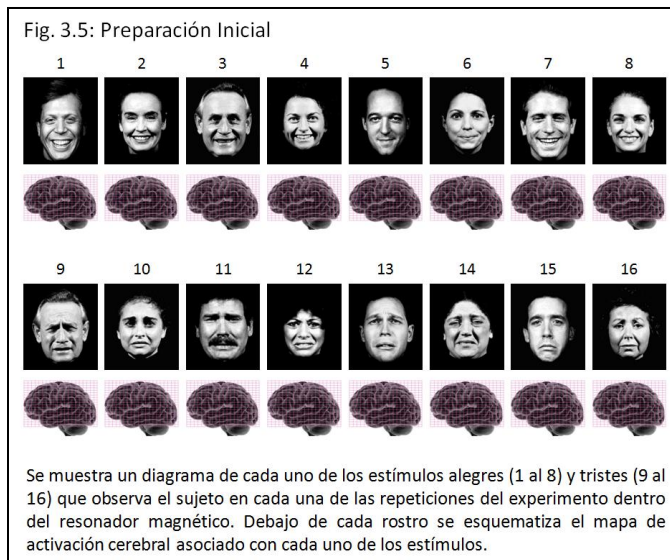
funcional puede resultar demasiado elevada. En este estudio son 135.168 *vóxeles* (fig. 3.4), dado que se adquieren 33 cortes

de 64 x 64 *vóxeles*. Se aplica una máscara coincidente con el cerebro para delimitar las regiones del espacio que efectivamente se utilizarán en el análisis, con lo que el número total de *vóxeles* se reduce a algo más de 30.000. La cifra continúa siendo elevada.

Es por esto que para poder clasificar cada uno de los mapas de activación asociados a estímulos individuales según categoría emocional resulta útil la identificación de las unidades espaciales del cerebro (*vóxeles*) que sean realmente informativas de la diferente activación entre la visualización de dos tipos distintos de estímulos. De esa forma se acota la cantidad de *vóxeles* que se utilizan para la clasificación.

El proceso de selección de los *vóxeles* informativos se denomina genéricamente "*selección de características*" (*feature selection*, en inglés), y se aplica previamente a la clasificación en sí misma. En este caso las "*características*" seleccionadas serán los *vóxeles* cuya actividad mejor diferencie entre los estímulos de dos distintas categorías emocionales. Para lo cual se establece un ordenamiento de los *vóxeles* de la forma descrita a continuación. Con fines ilustrativos se tomará para el siguiente ejemplo la dicotomía de categorías *Alegre Vs. Triste*, evaluada independientemente en la primera corrida del experimento, que contiene 8 estímulos de cada categoría. Luego todos esos pasos se aplican a cada dicotomía (y las dicotomías control) en cada corridas del experimento.

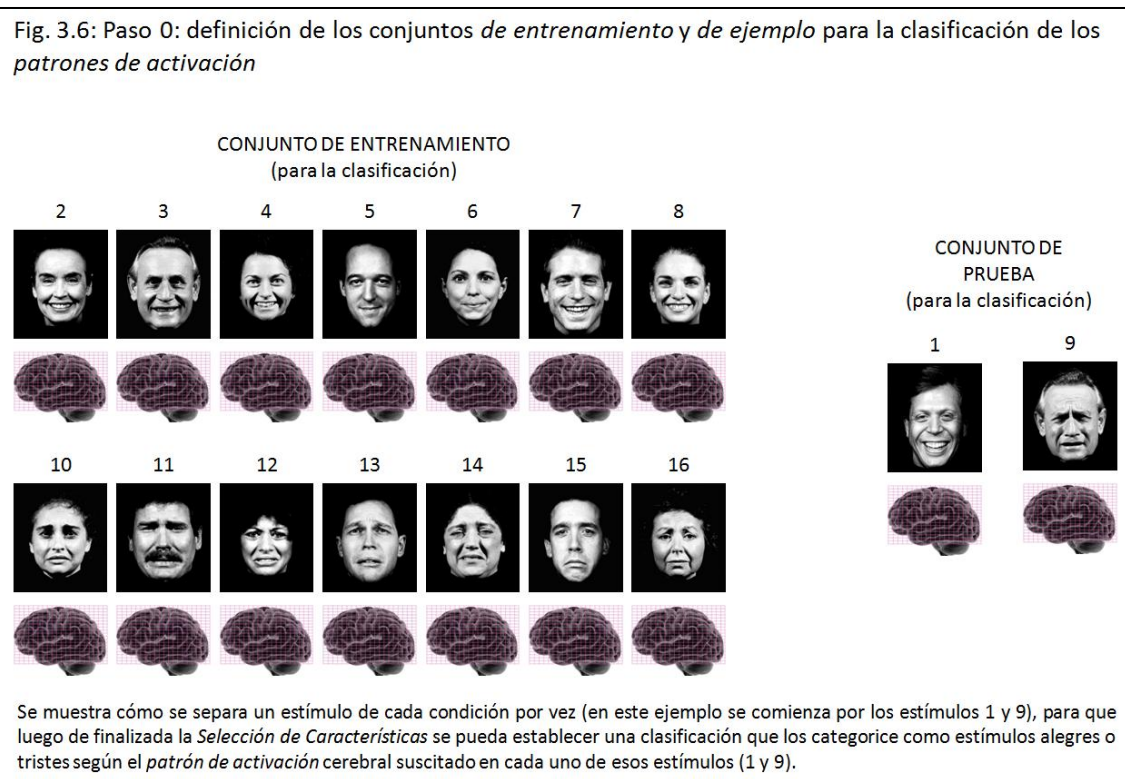
Denominaremos imágenes 1 a 8 (fig. 3.5) a las imágenes de activación



cerebral asociadas a estímulos alegres, e imágenes 9 a 16 a las imágenes de activación cerebral asociadas a estímulos tristes. La denominación fue elegida para favorecer la comprensión del ejemplo, aunque no

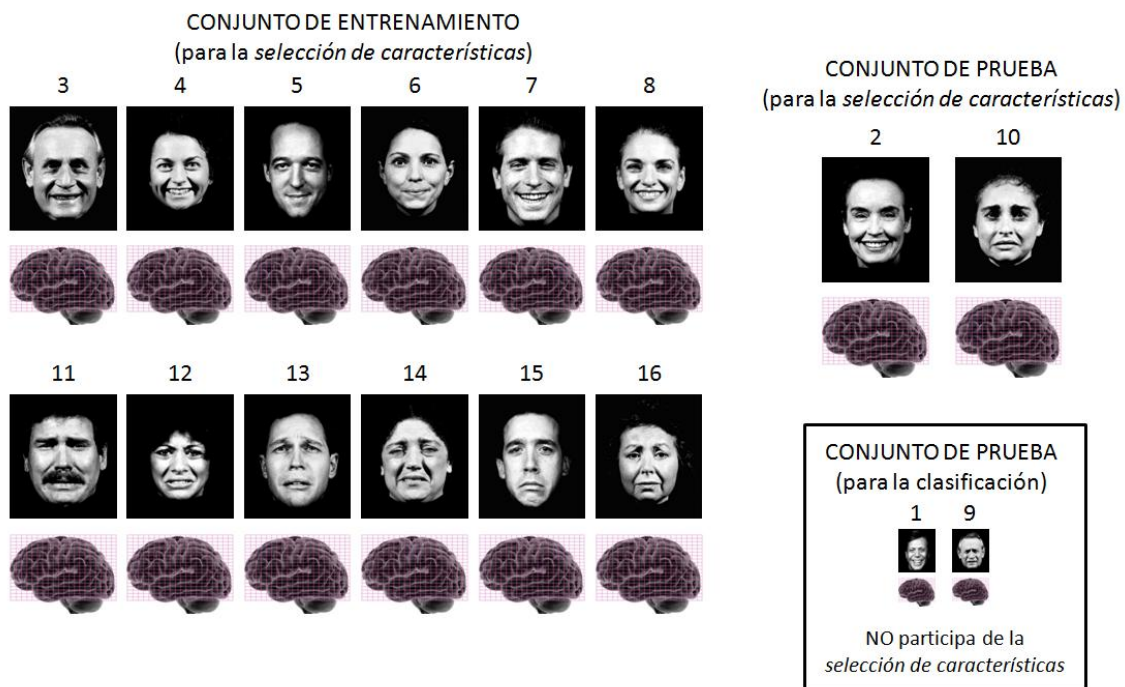
representa el orden en que los sujetos observaron las imágenes, ya que las mismas se muestran en una secuencia aleatoria.

0. Se determina un **conjunto de prueba para la clasificación (1 y 9)**. Un par de estímulos asociados a diferentes categorías (1 alegre; 9 triste). Este par de imágenes es el que inicialmente se desea clasificar según categoría (fig. 3.6). Este *conjunto de prueba* no se utiliza en la *selección de características*, para poder asegurar que su clasificación no esté influenciada por la información que las mismas imágenes contienen, evitando lo que en inglés se denomina *double dipping*.



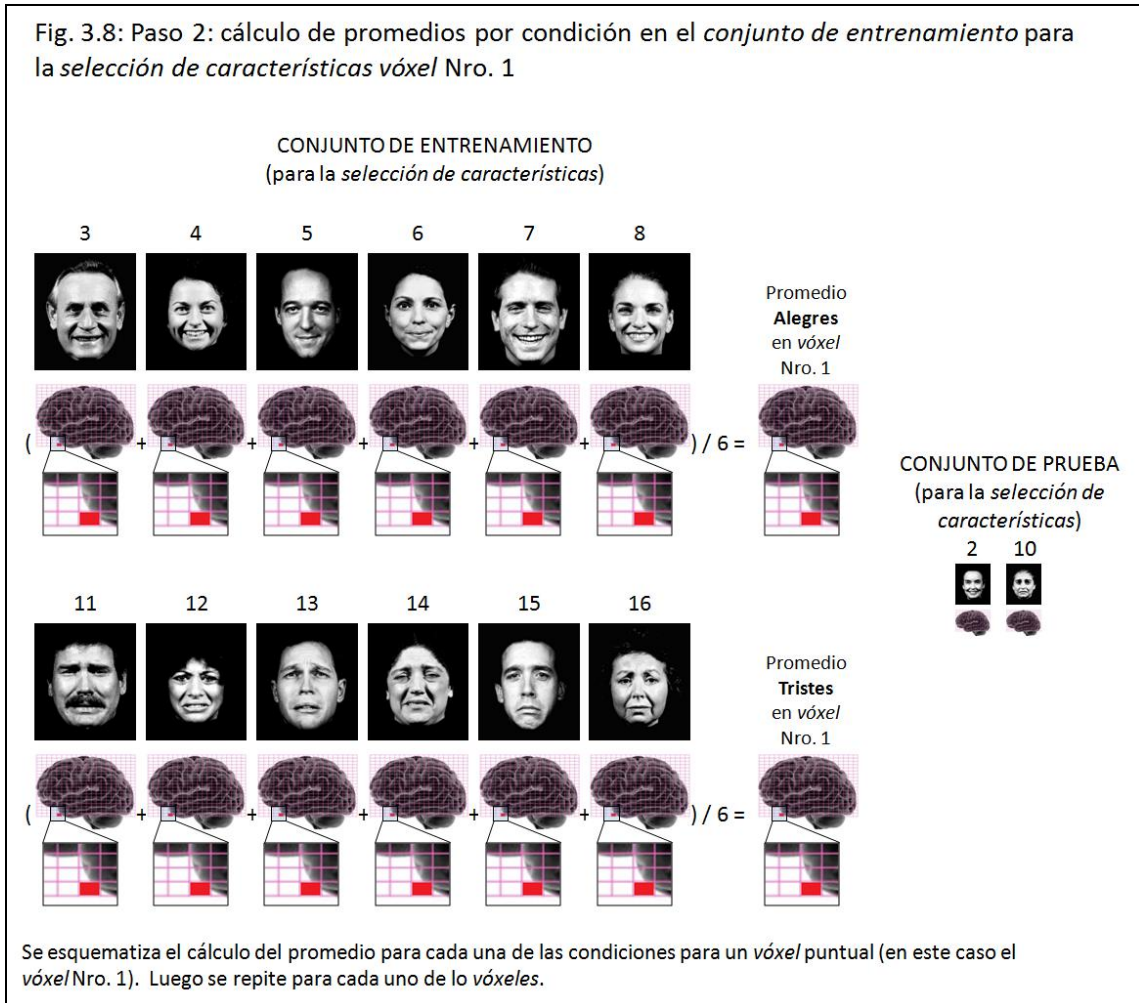
1. Se determinan un **conjunto de prueba (2 y 10)** y un **conjunto de entrenamiento (3 a 8 y 11 a 16)** para la **selección de características** (fig. 3.7). Un par de estímulos asociados a diferentes categorías se utilizará inicialmente como *conjunto de prueba* para el ordenamiento de los *vóxeles*. El resto de las imágenes se utilizarán como *conjunto de entrenamientos*.

Fig. 3.7: Paso 1: definición de los conjuntos *de entrenamiento* y *de ejemplo* para la *selección de características*



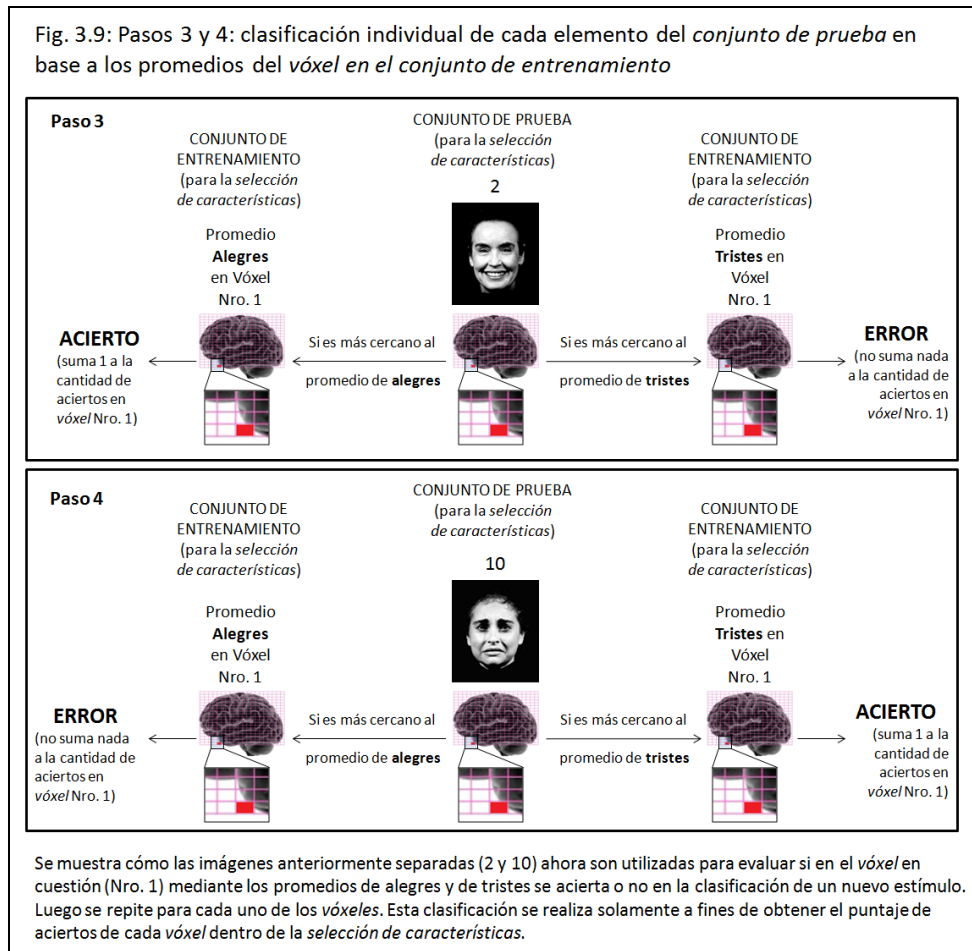
Se observa cómo se separan inicialmente dos imágenes de activación asociadas a un estímulo de cada condición (se ejemplifica con las imágenes 2 y 10), que se utilizarán como *conjunto de ejemplo* en la *selección de características*. Las imágenes de activación asociadas a los estímulos 3 a 8 y 11 a 16, se utilizarán como *conjunto de entrenamiento*. Nótese que este paso difiere del anterior, dado que se hace sobre el grupo en el que ya no están las imágenes 1 y 9, y dado también que las imágenes 2 y 10 serán utilizadas para el proceso de *selección de características*.

2. **Vóxel Nro. 1:** se calculan los promedios de los valores que tienen para dicho **vóxel** las imágenes del **conjunto de entrenamiento** alegres (3 a 8) y tristes (11 a 16) (fig. 3.8). Esto luego se repetirá para cada **vóxel**.

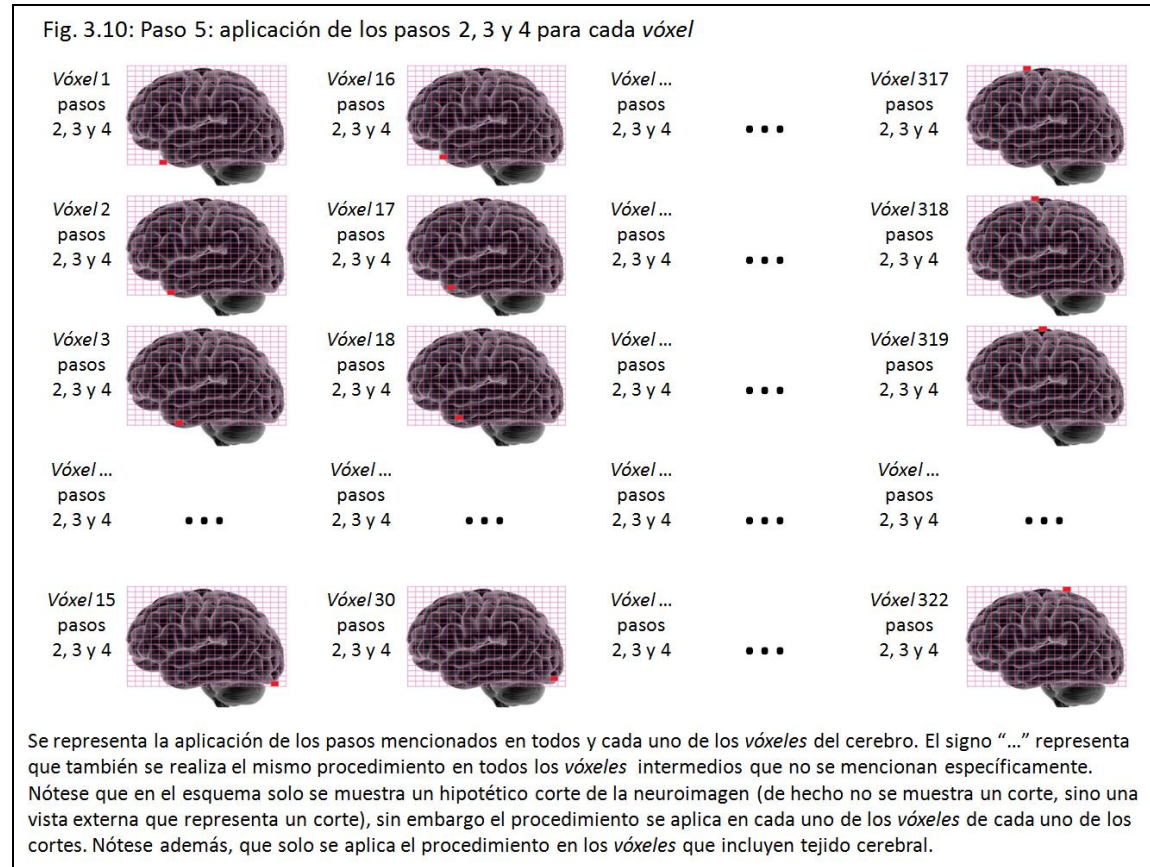


3. Se clasifica a la imagen 2 (alegre) en el *vóxel*/ Nro. 1 según su valor sea más cercano a la media de los valores que presentan en el *vóxel*/ Nro. 1 las imágenes alegres (3 a 8) o las tristes (11 a 16). En base a esto se clasifica como alegre (acierto) o como triste (error) (fig. 3.9). Si esta clasificación es correcta (alegre), se suma 1 a la puntuación de dicho *vóxel*. Si es incorrecta (triste), se suma 0. Esto luego se repetirá para todos los *vóxeles*.

4. Se clasifica a la imagen 10 (triste) de la misma forma que a la imagen 2.

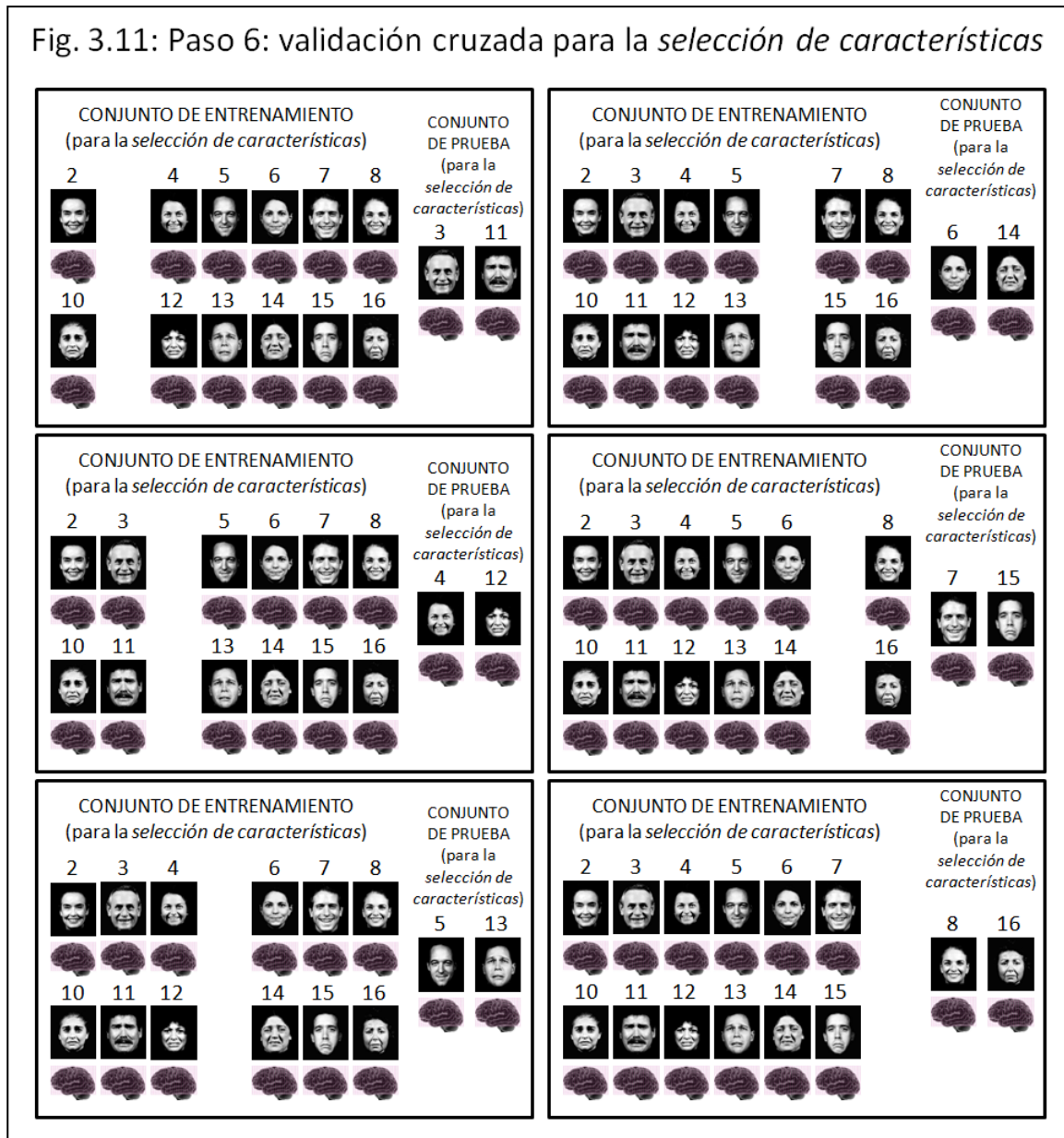


5. Se aplican los pasos 2, 3 y 4 para todos los *vóxeles* dentro del cerebro (fig. 3.10). Aproximadamente 30.000 *vóxeles*.



6. **Validación cruzada:** Se repiten los pasos 1 a 5 para cada uno de los pares de imágenes, como se observa en la figura 3.11. En los pasos 3 y 4, se van sumando los aciertos.

Fig. 3.11: Paso 6: validación cruzada para la *selección de características*



Luego de esta serie de pasos se obtiene como resultado un mapa de todos los vóxeles del cerebro (fig. 3.12) en el cual para cada vóxel figura una puntuación (de 0 a 14) según la cantidad de aciertos (ver pasos 3 y 4) para la clasificación de todas las imágenes de activación cerebral, excepto para las imágenes 1 y 9, que serán utilizadas a continuación para la clasificación. Este es el mapa que se usará para seleccionar los vóxeles que se utilizarán al clasificar a los estímulos 1 y 9 en el paso siguiente (3.5.1.4. Clasificación).

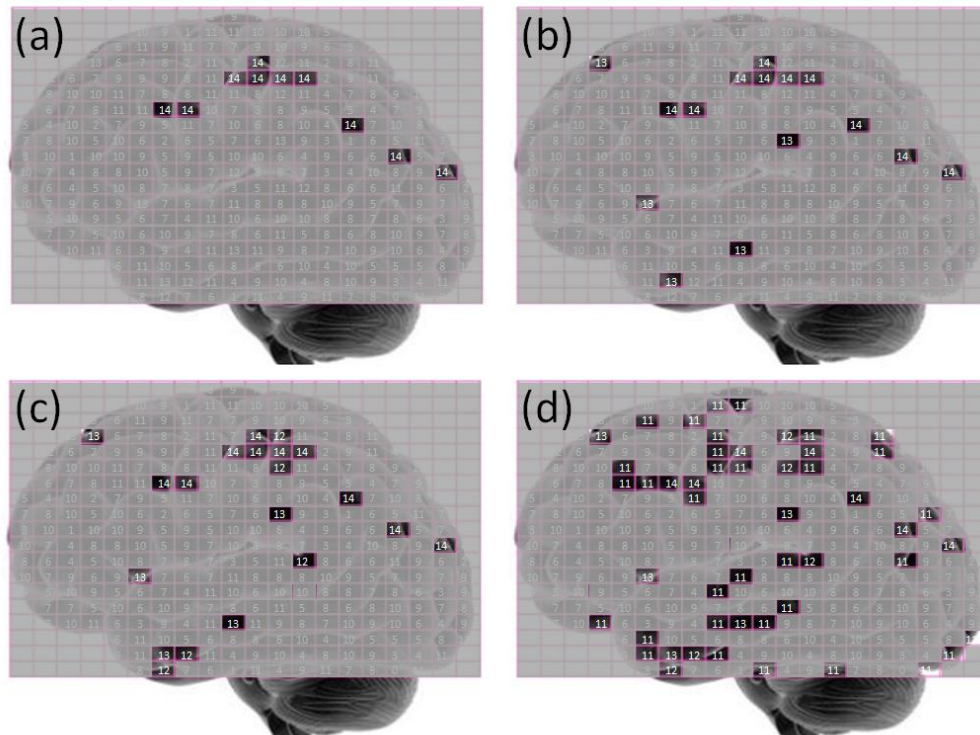
Fig. 3.12: Puntaje de aciertos por vóxel



Se muestra un esquema de las puntuaciones que se obtienen para cada vóxel luego de aplicar la *Selección de Características* en forma completa. Nótese que el rango va desde 0 (todos errores) hasta 14 (todos aciertos). Cada uno de estos esquemas se utilizará para seleccionar los vóxeles más adecuados para clasificar a un solo par de imágenes (1 y 9 en el ejemplo).

7. **Selección de vóxeles:** por último, se selecciona efectivamente una cantidad deseada de vóxeles en base a la puntuación de aciertos por vóxel (fig. 3.10). Estos serán los únicos vóxeles que se utilizarán para los pasos subsiguientes al clasificar a los estímulos 1 y 9. Luego se repetirán los pasos para seleccionar los vóxeles con los que se clasificará a los sucesivos pares de estímulos (2 y 10; 3 y 11; etc).

Fig. 3.13: Definición de qué vóxeles se usarán para la clasificación

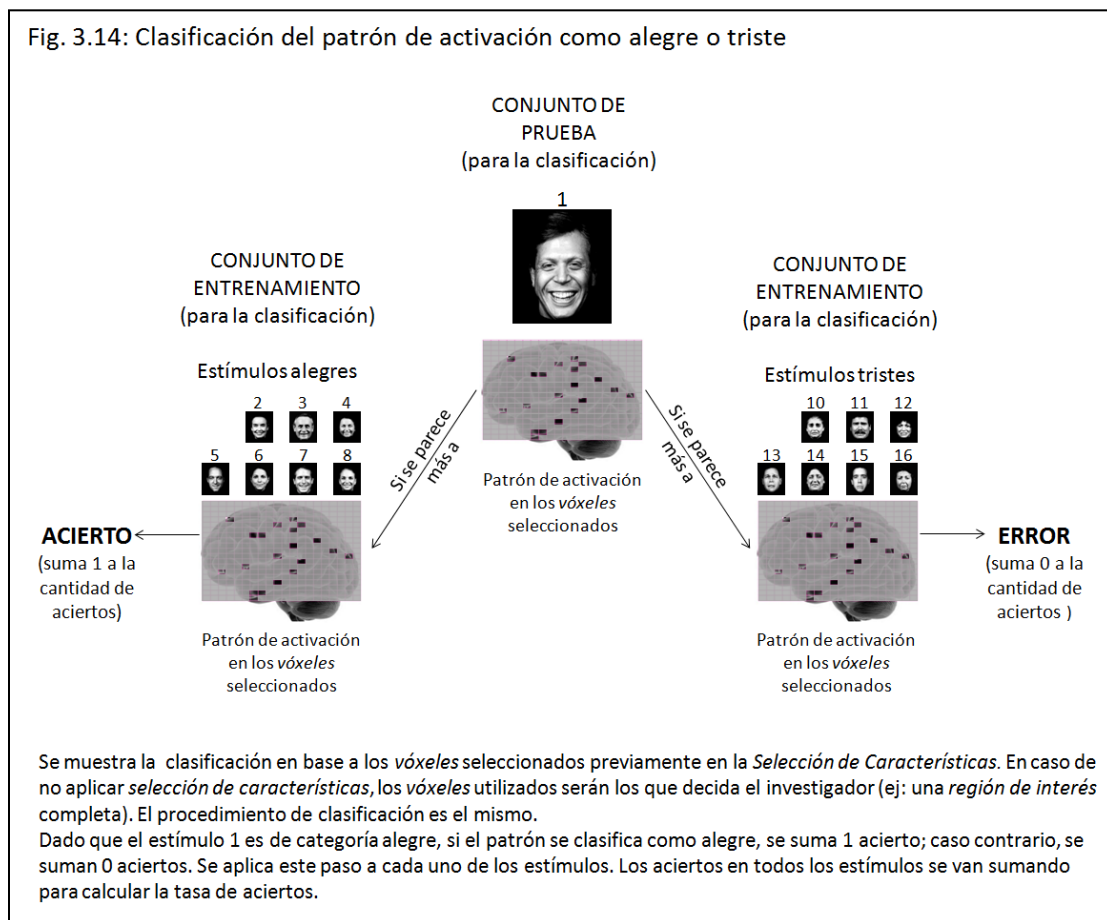


Se muestra un esquema de las puntuaciones que se obtienen para cada vóxel luego de aplicar la *Selección de Características* en forma completa. Nótese que el rango va desde 0 (todos errores) hasta 14 (todos aciertos). En los diferentes paneles se observan distintas cantidades de vóxeles seleccionados, que van aumentando a medida que se disminuye el punto de corte establecido para la cantidad de aciertos. Puntos de corte (a): 10 vóxeles; (b): 15 vóxeles; (c): 20 vóxeles; (d) 50 vóxeles. Nótese también que para el cálculo de estas puntuaciones se utilizaron todas las imágenes de activación cerebral asociadas a cada uno de los estímulos, a excepción de un par. En el ejemplo inicial ese par es el compuesto por las imágenes 1 y 9. Los vóxeles seleccionados se utilizarán solamente para clasificar a dicho par de estímulos.

(Datos ficticios generados aleatoriamente para fines ilustrativos)

3.5.1.4. Clasificación

Como principio general, los algoritmos de clasificación toman dos muestras correspondientes a diferentes categorías (a las que se denominan *conjunto de entrenamiento*), y estiman para un conjunto de nuevos elementos (llamados *conjunto de prueba*) a qué categoría del *conjunto de entrenamiento* pertenecen con mayor probabilidad (fig. 3.14). En esta tesis se aplicó una *validación cruzada dejando uno fuera* (*leave one out cross-validation*, en inglés). La cual consiste en clasificar a cada elemento utilizando la información contenida en



todo el resto de los elementos. Continuamos con el ejemplo de la dicotomía alegre vs triste. Inicialmente se toma a las imágenes 1 y 9 como *conjunto de prueba*, y se las clasifica en alegre o triste en base a la información contenida en el *conjunto de entrenamiento* (imágenes 2 a 8 y 10 a 16). La figura 3.14 ilustra la clasificación de la imagen 1, siendo el procedimiento idéntico al clasificar la imagen 9. Para ello se utiliza un algoritmo *Clasificador Bayesiano Ingenuo* (*Bayes Naive Classifier*, en inglés) que establece la probabilidad de que un elemento en el *conjunto de prueba* pertenezca a uno u otro grupo del conjunto de entrenamiento, en base a información multivariada proveniente de todos los *vóxeles* utilizados en ambos conjuntos. Si la clasificación es correcta se suma un punto.

Luego se repite el proceso, pero tomando como *conjunto de prueba* a cada uno de los sucesivos pares (2 y 10; 3 y 11; 4 y 12; etc...), lo que se denomina *validación cruzada*. Se suman los aciertos de cada estímulo. Al final del proceso se obtiene una puntuación con rango de entre 0 y 16 aciertos, con el que se calculará la tasa de aciertos.

Es de notar la diferencia con la *selección de características*, procedimiento que se realiza *vóxel a vóxel* con el objetivo de puntuar a los *vóxeles* según cuán adecuados son para diferenciar a los dos tipos de estímulo, mientras que la clasificación se lleva a cabo en forma conjunta para un grupo de *vóxeles* seleccionados (mediante la *selección de características* o de otra forma) y tiene

por objetivo exponer si los *patrones de activación* tienen información suficiente como para identificar a los estímulos de distintos tipos.

Para el análisis cerebral global (cap. 3.5.2.1), en el que se aplica *selección de características* inicialmente, se prueban distintas cantidades de *vóxeles* seleccionados. Esto se hizo para asegurarse de no estar perdiendo información general contenida en grandes cantidades de *vóxeles*, o información más precisa contenida en menores cantidad de ellos. Este conjunto de pasos se aplica independientemente en cada sujeto tanto para la dicotomía alegre vs triste, como para las otras dicotomías de categorías (alegre vs. neutra y triste vs neutra), y para las tres corridas en cada una de ellas.

Para el análisis por *regiones de interés* (cap. 3.5.2.2) se realiza el mismo procedimiento de clasificación, con la salvedad de que se utilizan solamente los *vóxeles* comprendidos dentro de cada área estudiada y no se lleva a cabo *selección de características*, por lo que se utilizan todos los *vóxeles* de la región. Para el análisis hemisférico y de lateralización (cap. 3.5.2.3) la clasificación se lleva a cabo de la misma manera, con la distinción de que en lugar de los valores de activación de cada *vóxel*, los datos que se ingresan al clasificador son los valores de activación de cada región.

Las diferencias son mayores para el *análisis multivariado de los patrones de activación intersujeto*. En primer lugar, se buscan *patrones de activación grupales*, para diferenciar entre controles sanos y pacientes con esquizofrenia,

por lo que el análisis no se efectúa para cada sujeto, sino incluyendo datos de todos los sujetos. En segundo lugar, se utiliza cada tipo de estímulo por separado, y no en dicotomías de estímulos. Tercero, se promedian para cada sujeto todas las repeticiones de un mismo tipo de estímulo. El *conjunto de entrenamiento* está dividido en el *patrón de activación* asociado a los sujetos sanos y el *patrón de activación* asociado a los pacientes con esquizofrenia. El *conjunto de prueba* proveniente de un sujeto sano o de un paciente con esquizofrenia, será correcta o incorrectamente clasificado como perteneciente a alguno de los grupos. Los datos que se ingresan al clasificador son los valores de activación de cada sujeto, promediados para cada región a lo largo de todas las repeticiones de la misma clase de estímulos.

3.5.2. Aplicaciones puntuales

Los datos crudos de las neuroimágenes fueron primero preprocesados. Luego se utilizó un modelado particular, denominado *por ensayos individuales*, que no agrupa *a priori* a los estímulos dentro de una categoría. A continuación se aplicó un *clasificador bayesiano* para evaluar qué tan identificables son las activaciones suscitadas por los distintos estímulos individuales o, en el caso del análisis interindividual, qué tan identificable es el status diagnóstico de cada sujeto en base a sus activaciones cerebrales.

Para todos los análisis intrasujeto se trabajó con dicotomías de estímulos emocionales (alegre vs. triste; alegre vs. neutro; triste vs. neutro; cap. 3.2; fig. 3.2). A modo de control, se realizó además el reagrupamiento de los mismos estímulos individuales contenidos en cada dicotomía. Este reagrupamiento fue semialeatorio, incluyendo igual cantidad de estímulos de cada categoría emocional en cada uno de los grupos semialeatorios (cap. 3.2; fig. 3.3). De este modo se pudo aplicar el mismo proceso para los estímulos divididos según categoría emocional y para los mismos estímulos divididos azarosamente. Esto permitió ponderar y comparar los resultados obtenidos en la agrupación de estímulos según emoción con respecto a los que se obtienen por azar. Para moderar la variabilidad introducida al agrupar los estímulos de esta forma, en cada dicotomía de estímulos se repitió el procedimiento con tres agrupaciones semialeatorias, cuyos resultados luego se promediaron.

Uno de los trabajos de mayor relevancia en esta tesis fue el desarrollo e implementación de los instrumentos para el análisis multivariado, mediante la escritura de código propio utilizando MATLAB. Los pasos generales aplicados se enumeran y explican someramente a continuación.

A. Preproceso (cap. 3.5.1.1): se realizó la realineación y la corrección temporal de cortes. Puntualmente para el análisis cerebral global las imágenes de los distintos sujetos fueron analizadas en el espacio nativo, es decir sin normalizarlas a un atlas anatómico. De esta manera se respetaron las imágenes originales y no se realizó ninguna adaptación que afectara la forma. Para el resto de los *análisis multivariados* se aplicó la normalización, dado que fue necesario tener como referencia un atlas anatómico [Tzourio-Mazoyer y cols. 2002] para definir las *regiones de interés*. Por ningún análisis multivariado las imágenes fueron suavizadas, dado que el MVPA tiene en cuenta la interacción entre los *vóxeles* una manera diferente al análisis tradicional univariado, y la aplicación del suavizado podría ser perjudicial para la identificación de dicha interacción.

B. Modelo por ensayos individuales (cap. 3.5.1.2): se aplicó el *modelo general lineal*, modificado de manera tal de obtener una imagen de parámetros (β) por cada estímulo individual, en lugar de una sola imagen de parámetros β que agrupe a todos los estímulos de una misma condición. De esta manera, la respuesta cerebral ante cada estímulo individual quedó representada

matemáticamente en cada *vóxel* mediante un parámetro (β).

C. Selección de características (cap. 3.5.1.3): consistió en utilizar las imágenes de parámetros (β) para caracterizar a los *vóxeles* de acuerdo a su puntuación para diferenciar ambas categorías de una dicotomía. Se realizó con el objetivo de poder utilizar para la clasificación una cantidad determinada de *vóxeles* (los x *vóxeles* que mejor diferenciaron a las dos clases de estímulos). Se aplicó de la misma manera para las agrupaciones control (semialeatorias). Solamente se utilizó en el análisis cerebral global (cap. 3.5.2.1).

D. Definición del *patrón de activación* asociado a cada estímulo: dependiendo de la aplicación puntual se combinaron diferentes elementos para establecer los *patrones de activación*. Para el análisis cerebral global (cap. 3.5.2.1) se usaron los *vóxeles* surgidos de la *selección de características*; para el análisis por *regiones de interés* (cap. 3.5.2.2) se usaron todos los *vóxeles* de la región; para el análisis hemisférico y de lateralización (cap. 3.5.2.3) se utilizó el promedio de activación de cada *región de interés*; para el análisis intersujeto (cap. 3.5.2.4) se empleó de cada sujeto el promedio de activación de cada *región de interés* para todos los estímulos de una misma categoría.

E. Cálculo de la tasa de aciertos para la clasificación (cap. 3.5.1.4. Clasificación): mediante un *clasificador bayesiano ingenuo* se categorizó a cada *patrón de activación* asociado a un estímulo individual como perteneciente a una u otra categoría de la dicotomía de estímulos. Para cada

estímulo la clasificación fue ya sea acertada o errónea. La tasa de aciertos se calculó con el agregado de los aciertos y errores para todos los estímulos contenidos en la dicotomía. Se aplicó de la misma manera para las agrupaciones control. Esta implementación se utilizó en los métodos intrasujeto (3.5.2.1. Análisis cerebral global; 3.5.2.2. Análisis por regiones de interés; y 3.5.2.3. Análisis hemisférico y de lateralización), mientras que la aplicación fue diferente para el análisis intersujeto, lo cual se explica detalladamente en el capítulo correspondiente (3.5.2.4).

F. Promediado de las tres corridas del experimento: todos los pasos previos (A-E) se aplicaron de manera independiente a cada una de las corridas. Con el objetivo de atenuar el efecto del azar, se promediaron los resultados de las tres repeticiones del experimento. Se aplicó de la misma manera para las agrupaciones control. Es decir, por cada corrida del experimento se usaron tres agrupaciones semialeatorias, siendo nueve en total.

G. Cálculo de la significancia estadística de la tasa de aciertos: todos los pasos anteriores se realizaron independientemente en cada sujeto. Con los resultados obtenidos en cada sujeto, en forma independiente para el grupo de sujetos sanos y el de pacientes con esquizofrenia, se utilizó la *prueba de los rangos con signo* [Wilcoxon 1945] para evaluar si los *patrones de activación* asociados a cada clase de estímulos en una dicotomía contenían información suficiente como para clasificar a los estímulos mejor que lo que se logra por

azar. La *prueba de los rangos con signo* es una prueba no paramétrica que compara estadísticamente el rango medio de dos muestras pareadas, y establece cuál de las dos tiene valores (rangos) superiores. En este caso las dos muestras son: las tasas de acierto para la agrupación de estímulos según emoción y las tasas de acierto para la agrupación de estímulos en forma semialeatoria. Para estos cálculos se usó una combinación del software PASW Statistics 18 con código de escritura propia en MATLAB.

H. Comparación entre grupos de la tasa de aciertos sustrayendo azar:

en cada sujeto se efectuó una resta aritmética entre la tasa de aciertos obtenida para los estímulos divididos según categoría emocional y la tasa de aciertos para los mismos estímulos divididos azarosamente (agrupaciones semialeatorias). El resultado de dicha resta fue la variable utilizada para evaluar las diferencias entre el grupo de controles sanos y el grupo de pacientes con esquizofrenia en cuanto a la tasa de aciertos sustrayendo el azar. Para la comparación se utilizó la *prueba de Mann-Whitney* [Mann y Whitney 1947], considerada la versión no paramétrica de la *prueba t de Student*. No se aplicó en el análisis intersujeto, por tratarse de una metodología diferente. Para estos cálculos también se utilizó una combinación del software PASW Statistics 18, con código de escritura propia utilizando MATLAB.

Los detalles técnicos pormenorizados para cada una de las aplicaciones puntuales se describen en los capítulos siguientes.

3.5.2.1. Análisis cerebral global

A continuación se enumera la secuencia de pasos llevados a cabo para implementar el análisis cerebral global. El mismo procedimiento se aplicó independientemente a las tres dicotomías de estímulos emocionales. Para detalles más generales puede consultarse el capítulo 3.5.2.

1- **Preproceso** (ver cap. 3.5.1.1 para más detalles): a las imágenes crudas se les aplicó realineación y corrección temporal de cortes. No se realizó ninguna normalización.

2- **Modelo por ensayos individuales** (ver cap. 3.5.1.2 para más detalles): se utilizó un modelo que arrojó como resultado una imagen de parámetros (β) asociados a cada estímulo individual.

3- **Selección de características** (ver cap. 3.5.1.3 para más detalles): con las imágenes de parámetros, se seleccionaron los *vóxeles* que mejor diferenciaron a los estímulos evaluados. Trabajos previos que estudiaron funciones cognitivas no relacionadas con la emoción han utilizado la cantidad de 400 *vóxeles* [Shinkareva y cols. 2011; Wang y cols. 2013]. En este caso se probaron distintas cantidades de *vóxeles* para la diferenciación de estímulos emocionales. Partiendo del número de 400 *vóxeles*, se realizaron multiplicaciones y divisiones por potencias de 2. De esta forma, se utilizaron secuencialmente para las pruebas estadísticas los 25, 50, 100, 200, 400, 800,

1600, 3200, 6400, 12800, y 25600 *vóxeles* que mejor diferenciaron entre las dos categorías estudiadas.

4- Definición del *patrón de activación* asociado a cada estímulo: se estableció el *patrón de activación* combinando los *vóxeles* surgidos de la *selección de características* para cada una de las cantidades de *vóxeles* seleccionados. De cada imagen asociada a un estímulo individual se tomó cada uno de los β de los *vóxeles* en cuestión. Como se explicita en el paso anterior, se utilizaron once cantidades diferentes de *vóxeles*, para los cuales se aplicaron separadamente los pasos que continúan.

5- Cálculo de la tasa de aciertos para la clasificación (ver cap. 3.5.1.4 para más detalles): se clasificó a cada estímulo individual como perteneciente a una u otra categoría y se calculó la tasa de aciertos general para cada una de las cantidades de *vóxeles* seleccionados. Este procedimiento se hizo por un lado para la agrupación de estímulos emocionales, por el otro para la agrupación según género y por último para cada una de las tres agrupaciones semialeatorias (ver cap. 3.2. Experimentos, para más detalles).

6- Promediado de las tres corridas del experimento: en cada sujeto se promediaron los resultados obtenidos para las tres corridas del experimento.

7- Cálculo de la significancia estadística de la tasa de aciertos: en cada grupo de sujetos se aplicó la *prueba de los rangos con signo de Wilcoxon* independientemente para cada cantidad de *vóxeles* seleccionados. Dado que

se probaron diferentes cantidades de *vóxeles* seleccionados, se realizó un *ajuste para comparaciones múltiples de Bonferroni-Holm* [Holm 1979], que como es sabido brinda mayor robustez a los resultados pero disminuye marcadamente la potencia estadística. Para contrarrestar este efecto, se decidió usar la significancia estadística a una cola, dado que la hipótesis en este caso es que la tasa de aciertos en la dicotomía es mayor a la que se obtiene por azar, en lugar de utilizar la significancia a dos colas, que se suele aplicar por defecto en la mayoría de las pruebas estadísticas sin tener en cuenta la hipótesis planteada. Además, de manera idéntica a la metodología aplicada para la dicotomía de estímulos emocionales, se calculó la tasa de aciertos para la clasificación de *patrones de activación* según género.

8- Cálculo de correlaciones entre las tasas de acierto para los agrupamientos de estímulo según emoción y según género: se llevó a cabo mediante la *prueba de correlación no paramétrica de Spearman* [Spearman 1987], la cual es apta para variables que siguen una distribución que no se corresponde con la normalidad.

9- Comparación entre grupos de la tasa de aciertos sustrayendo azar: se utilizó la *prueba de Mann-Whitney* [Mann y Whitney 1947] para comparar los resultados del grupo de sujetos sanos con el de pacientes con esquizofrenia. En esta prueba también se aplicó la *corrección por comparaciones múltiples de Bonferroni-Holm* [Holm 1979] con la significancia a una cola. En este caso la

hipótesis nula fue que los pacientes con esquizofrenia tendrían resultados inferiores, accesoriamente se probó también la hipótesis nula opuesta. El mismo procedimiento se realizó también para la tasa de aciertos según género una vez sustraído el azar.

3.5.2.2. Análisis por *regiones de interés*

Del conjunto de áreas cerebrales tradicionalmente relacionadas con el procesamiento emocional [Lévêque 2014] se seleccionaron como *regiones de interés* a aquellas que hubieran sido previamente validadas grupalmente de modo tal de formar parte del atlas denominado Automated Anatomical Labeling (AAL) [Tzourio-Mazoyer y cols. 2002], que se elaboró en base a un cerebro ideal, comúnmente referido como espacio MNI (por Montreal Neurological Institute) estimado mediante la fusión imagenológica de los cerebros de múltiples sujetos sanos [Collins y cols. 1998]. La utilización de regiones bien definidas en este atlas anatómico grupal garantiza que la metodología sea de relativa simpleza en su aplicación y que pueda ser replicada tanto por nuestro grupo como por otros. Por lo tanto, se estudiaron en forma independiente las siguientes *regiones de interés*: amígdala, hipocampo, ínsula, globo pálido, putamen y tálamo, de cada hemisferio. Todas las áreas incluidas son subcorticales o corticales de localización profunda.

A continuación se enumera la secuencia de pasos llevados a cabo para implementar el análisis por *regiones de interés*. El mismo procedimiento se aplicó independientemente a las tres dicotomías de estímulos emocionales para cada una de las *regiones de interés*. Para detalles más generales puede consultarse el capítulo 3.5.2.

1- **Preproceso** (ver cap. 3.5.1.1 para más detalles): a las imágenes crudas se les aplicó realineación, corrección temporal de cortes y normalización para el atlas anatómico AAL del espacio MNI.

2- **Modelo por ensayos individuales** (ver cap. 3.5.1.2 para más detalles): se utilizó un modelo que arrojó como resultado una imagen de parámetros (β) asociados a cada estímulo individual.

3- **Definición del *patrón de activación* asociado a cada estímulo**: se estableció el *patrón de activación* combinando los *vóxeles* contenidos en la *región de interés*. De cada imagen asociada a un estímulo individual se tomó cada uno de los β de los *vóxeles* de la región.

4- **Cálculo de la tasa de aciertos para la clasificación** (ver cap. 3.5.1.4 para más detalles): se clasificó a cada estímulo individual como perteneciente a una u otra categoría y se calculó la tasa de aciertos general en la *región de interés*. Este procedimiento se hizo por un lado para la agrupación de estímulos emocionales y por el otro para cada una de las tres agrupaciones semialeatorias (ver cap. 3.2. Experimentos, para más detalles).

5- **Promediado de las tres corridas del experimento**: en cada sujeto se promediaron los resultados obtenidos para las tres corridas del experimento en la *región de interés*.

6- Cálculo de la significancia estadística de la tasa de aciertos: en cada grupo de sujetos se aplicó la *prueba de los rangos con signo de Wilcoxon* [Wilcoxon 1945] en la *región de interés*. Dado que cada *región de interés* representa un constructo teórico único, no se juzga necesario aplicar una corrección por comparaciones múltiples. Se usó la prueba estadística a dos colas.

7- Cálculo de la significancia estadística de la tasa de aciertos global de toda la *región de interés*: para las áreas con *patrones de activación* internos con clasificaciones significativamente superiores al azar, se evaluó si esa significancia estadística podía estar asociada a la activación global de toda la *región de interés*. Para ello, en cada imagen de parámetros (β) asociados a un estímulo individual se calculó la media de los parámetros (β) de los *vóxeles* contenidos en toda la *región de interés*. Se repitió luego el procedimiento de los pasos 4 a 6 pero en lugar de hacerse con un *patrón de activación* interno de la *región de interés*, se efectuó para la variable promedio de los β .

8- Cálculo de correlaciones entre las tasas de acierto para el *patrón de activación* interno y global de la *región de interés*: en las áreas que mostraron activaciones globales con clasificaciones significativamente superiores al azar se calculó la correlación con la clasificación para el *patrón de activación* interno de la región. Se llevó a cabo mediante la *prueba de correlación no paramétrica de Spearman* [Spearman 1987], la cual es apta para

variables que siguen una distribución que no se corresponde con la normalidad.

9- Comparación entre grupos de la tasa de aciertos sustrayendo azar:

se utilizó la *prueba de Mann-Whitney* [Mann y Whitney 1947] para comparar los resultados del grupo de sujetos sanos con el de pacientes con esquizofrenia en la *región de interés*. Se usó la prueba estadística a dos colas.

3.5.2.3. Análisis hemisférico y de lateralización

Las mismas *regiones de interés* empleadas en los análisis anteriores fueron separadas en sus correspondientes hemisferios y se evaluó, en cada hemisferio el *patrón de activación* conjunto, es decir, el conformado por la combinación de los promedios globales de cada *región de interés*. El análisis se realizó inicialmente para cada hemisferio por separado, en cada uno de los grupos (sujetos sanos y pacientes con esquizofrenia). Luego se compararon los grupos en cada hemisferio y por último se estableció un índice de lateralidad, y se comparó la lateralización entre los grupos.

A continuación se enumera la secuencia de pasos llevados a cabo para implementar el análisis hemisférico y de lateralización. El mismo procedimiento se aplicó independientemente a las tres dicotomías de estímulos emocionales. Para detalles más generales puede consultarse el capítulo 3.5.2.

1- **Preproceso** (ver cap. 3.5.1.1 para más detalles): a las imágenes crudas se les aplicó realineación, corrección temporal de cortes y normalización para el atlas anatómico AAL del espacio MNI.

2- **Modelo por ensayos individuales** (ver cap. 3.5.1.2 para más detalles): se utilizó un modelo que arrojó como resultado una imagen de parámetros (β) asociados a cada estímulo individual.

3- Promediado de la señal en cada región de interés: separadamente para cada *región de interés*, se calculó la media de los parámetros (β) de los *vóxeles* asociados a cada estímulo individual.

4- Definición del *patrón de activación* asociado a cada estímulo: independientemente en cada hemisferio, se estableció el *patrón de activación* combinando los promedios de las *regiones de interés*. De cada imagen asociada a un estímulo individual se tomó cada uno de los promedios de las *regiones de interés* contenidas en el hemisferio.

5- Cálculo de la tasa de aciertos para la clasificación (ver cap. 3.5.1.4 para más detalles): se clasificó a cada estímulo individual como perteneciente a una u otra categoría y se calculó la tasa de aciertos general en cada hemisferio. Este procedimiento se hizo por un lado para la agrupación de estímulos emocionales y por el otro para cada una de las tres agrupaciones semialeatorias (ver cap. 3.2. Experimentos, para más detalles).

6- Promediado de las tres corridas del experimento: en cada sujeto se promediaron los resultados obtenidos para las tres corridas del experimento en la *región de interés*.

7- Cálculo de la significancia estadística de la tasa de aciertos: en cada grupo de sujetos se aplicó la *prueba de los rangos con signo de Wilcoxon* [Wilcoxon 1945] en el hemisferio. Se usó la prueba estadística a dos colas.

8- Comparación entre grupos de la tasa de aciertos sustrayendo azar:

se utilizó la *prueba de Mann-Whitney* [Mann y Whitney 1947] para comparar los resultados del grupo de sujetos sanos con el de pacientes con esquizofrenia en el hemisferio. Se usó la prueba estadística a dos colas.

9- Lateralización dentro de cada grupo: para evaluar si existe lateralización se probó si los *patrones de activación* hemisféricos asociados a cada clase de estímulos en una dicotomía contienen más información en uno u otro hemisferio, y si esa diferencia es estadísticamente significativa. Para ello se utilizó la *prueba de los rangos con signo de Wilcoxon* [Wilcoxon 1945] con las variables pareadas $(A-B)_{HD}$ y $(A-B)_{HI}$; donde A es la tasa de aciertos para la distribución de estímulos según emoción, B es la tasa de aciertos para la distribución de estímulos en forma semialeatoria, $_{HD}$ es el hemisferio derecho y $_{HI}$ es el hemisferio izquierdo. La prueba se aplicó independientemente en cada grupo.

10- Índice de Lateralidad: es un único número que contiene la relación entre la tasa de aciertos sustrayendo azar en uno y otro hemisferio. Se obtiene mediante la resta $(A-B)_{HD} - (A-B)_{HI}$ (misma nomenclatura que en el punto anterior). Por lo que valores menores a cero corresponden a mayor información contenida en el hemisferio izquierdo, valores mayores a cero corresponden a mayor información contenida en el hemisferio derecho, y valores de cero corresponden a igual monto de información contenida en ambos hemisferios.

11- Comparación del índice de lateralidad entre grupos: se aplicó la *prueba de Mann-Whitney* [Mann y Whitney 1947].

3.5.2.4. Análisis intersujeto

Se incluyó *a las mismas áreas que se utilizaron para el análisis por regiones de interés* y para el análisis hemisférico y de lateralización. No obstante, existieron varias diferencias sustanciales en este análisis: (1) se buscaron *patrones de activación grupales* ante cada tipo de estímulo, que permitieran diferenciar entre controles sanos y pacientes con esquizofrenia, y no *patrones de activación* individuales que permitieran diferenciar entre dos tipos de estímulo dentro de cada sujeto; (2) se utilizó cada una de las categorías de estímulos por separado, y no dicotomías de estímulos; (3) en cada sujeto, para cada corrida del experimento se promedió la activación de todos los estímulos de la misma clase; y (4) se utilizaron en forma unificada los datos provenientes de ambos hemisferios.

A continuación se enumera la secuencia de pasos llevados a cabo para implementar el análisis intersujeto. El mismo procedimiento se aplicó independientemente a las tres categorías de estímulos emocionales. Para detalles más generales puede consultarse el capítulo 3.5.2.

1- **Preproceso** (ver cap. 3.5.1.1 para más detalles): a las imágenes crudas se les aplicó realineación, corrección temporal de cortes y normalización para el atlas anatómico AAL del espacio MNI.

2- **Modelo por ensayos individuales** (ver cap. 3.5.1.2 para más detalles): se utilizó un modelo que arrojó como resultado una imagen de parámetros (β) asociados a cada estímulo individual.

3- **Promediado de la señal en cada *región de interés***: se calculó el promedio de los β de todo el área para todos los estímulos de la categoría. Lo cual se tomó como el valor de activación de toda la *región de interés* en cuestión para el tipo de estímulo en cuestión. El promediado por categoría (juntando a todos los estímulos de una misma categoría) constituye una diferencia sustancial respecto de las otras metodologías utilizadas en esta tesis.

4- **Definición del *patrón de activación* asociado a cada clase de estímulo**: para cada sujeto se calculó un único *patrón de activación* ante los estímulos de una categoría dada.

5- **Selección aleatoria de las muestras de entrenamiento**: se seleccionó al azar una cantidad determinada de sujetos de cada grupo para constituir el *conjunto de entrenamiento*. El resto de los sujetos formaron parte del *conjunto de prueba*.

6- **Clasificación del *patrón de activación* según grupo de sujetos**: para cada clase de estímulo el objetivo fue determinar si el *patrón de activación* de cada sujeto fue adjudicable al grupo de sujetos sanos o al de pacientes con esquizofrenia. Lo cual también representa una diferencia sustancial con los análisis anteriores. Se realizó la clasificación en forma independiente para cada

una de las tres corridas del experimento. Cada sujeto fue clasificado como con *patrones de activación* más similares al grupo de pacientes o al de controles, en base a los resultados que arrojó la clasificación para cada sujeto en la mayoría de las corridas.

7- Tasa de aciertos: se estableció independientemente para el *conjunto de prueba* de sujetos sanos y de pacientes con esquizofrenia. Mediante el agregado de las clasificación acertadas y erróneas surgidas del paso anterior.

8- Muestreo por repetición: se realizaron en total 10.000 repeticiones de los pasos 5 a 7, con diferentes permutaciones al azar de los sujetos elegidos para los *conjuntos de entrenamiento* y *conjuntos de prueba*. Con esas repeticiones se estima la media y el desvío estándar de la tasa de aciertos en cada grupo. Esto se denomina muestreo de Monte Carlo [Hastings 1970].

9- Aplicación a diferentes cantidades de sujetos: Los pasos 5 a 8 se repitieron cuatro veces, pero utilizando diferentes cantidades de sujetos para los *conjuntos de entrenamiento* y *conjuntos de prueba*. Eligiendo sucesivamente: 5 sujetos para el *conjunto de entrenamiento* (1); 10 sujetos para el *conjunto de entrenamiento* (2); 15 sujetos para el *conjunto de entrenamiento* (3) y 20 sujetos para el *conjunto de entrenamiento* (4).

7- Cálculo del tamaño del efecto: dado que la significancia estadística depende del tamaño de la muestra, y que en este caso se aplicó un muestreo por repetición (de Monte Carlo [Hastings 1970]) carece de relevancia expresar

los resultados en términos de *valores p*. Por lo tanto se decidió calcular el tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen [Cohen 1988]. El tamaño del efecto captura la relación entre la diferencia de medias y la variabilidad. Se calcula como: $[d = (M_a - M_b) / \sigma]$; donde M_a y M_b son las medias y σ es el desvío estándar poblacional combinado. La *d* de Cohen representa en términos generales *a cuántos desvíos estándar de distancia se encuentran las medias*. Se considera un efecto *pequeño* ante valores de *d* menores a 0,5; *moderado* ante valores de entre 0,5 y 0,8; y *grande* ante valores mayores a 0,8 [Cohen 1988].

4. Resultados

4.1. Análisis tradicional univariado de resonancia magnética funcional

Se incluyeron 24 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y 26 controles sanos, que solo mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los años de educación. Sin embargo, si bien hubo una tendencia, no hubo diferencias significativas en los años de educación materna (Tabla 4.1).

Tabla 4.1: Características demográficas y clínicas de las muestras de pacientes con esquizofrenia y controles sanos

	Pacientes Esquizofrenia (n=24)	Controles Sanos (n=26)	p
Demográficos			
Edad (años)	31 (11)	29 (9)	0,51
Mujeres	8 [33]	9 [35]	0,92
Educación (años)	12 (2)	14 (2)	<0,001
Educación materna (años)	12 (2)	13 (3)	0,08
Historia Enfermedad			
Edad de inicio (años)	22 (7)		
Duración (años)	11 (7)		
Escala de Síntomas			
PANSS, positivos	16 (5)		
PANSS, negativos	26 (10)		
PANSS total	85 (22)		
Medicación			
Haloperidol	3 [12]		
Risperidona	11 [46]		
Olanzapina	8 [33]		
Clozapina	2 [8]		
Quetiapina	1 [4]		
IRSS	7 [29]		
Benzodiazepina	10 [41]		

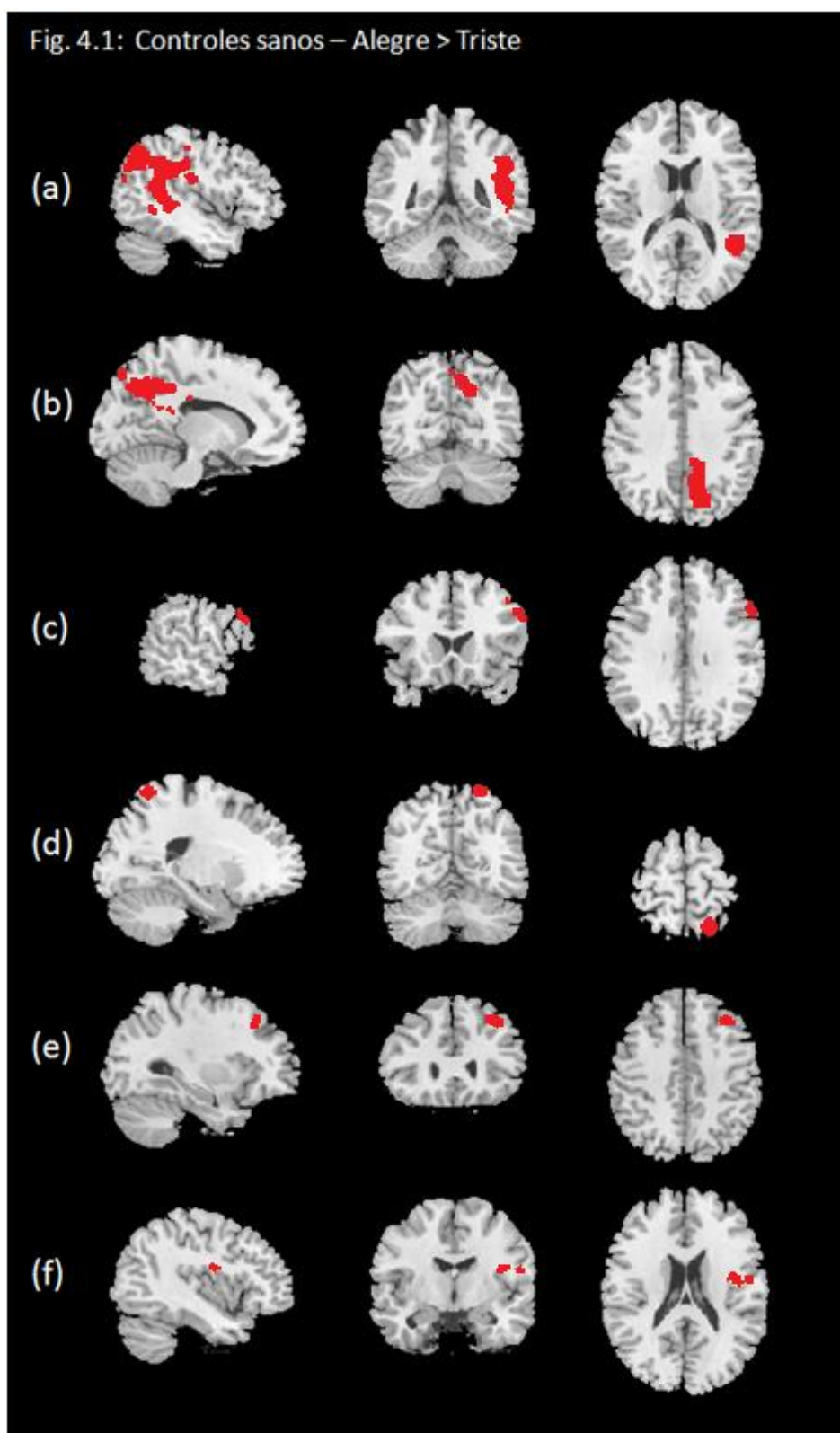
Se muestran la media (desvío estándar) para variables numéricas; y número [%] para categóricas.
 p = prueba t de dos muestras para variables numéricas; prueba Chi-Cuadrado para categóricas.
 IRSS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Por diferentes problemas técnicos, no consecutivos ni relacionados, no se tomaron en cuenta los datos de la primera corrida de tres de los sujetos control. Uno de estos problemas fue de origen conocido y los dos restantes de causa no aclarada. En el primer caso, un mal funcionamiento de la batería de la computadora mediante la cual se proyectan las imágenes ocasionó una detención en el experimento durante el transcurso de la primera corrida. En el segundo caso, las imágenes obtenidas para la primera corrida mostraban una interrupción, que excluía gran parte del tejido cerebral. En el tercer caso, las imágenes de la primera corrida no se guardaron en el servidor destinado para ello. Asimismo, uno de los pacientes con esquizofrenia solicitó no continuar con el experimento cuando transcurría la tercera corrida, por lo que se interrumpió el experimento en dicho momento. Por lo cual para este paciente no se incluyen los datos correspondientes a la tercera corrida. Para todos los casos mencionados, no se presentaron inconvenientes referidos a los datos correspondientes a las dos corridas restantes, por lo que dichos datos fueron incluidos en el análisis.

Cabe reiterar que, en consonancia con los objetivos de esta tesis, la planificación de los experimentos estuvo orientada a maximizar la posibilidad de obtener resultados significativos con las técnicas de MVPA. Por lo tanto el diseño experimental es marcadamente subóptimo si se desea utilizar técnicas tradicionales para analizar los datos obtenidos. Sin embargo, este análisis se incluye en forma complementaria. Por las razones antedichas, se decidió

aplicar un umbral estadístico de $p < 0,001$ (sin corrección para comparaciones múltiples) con una extensión mínima de 30 *vóxeles*.

La figura 4.1 muestra las áreas en las que se observó, en el grupo de sujetos sanos, una mayor activación asociada con la visualización de expresiones faciales alegres en comparación con las expresiones tristes. Hubo en total 12 agrupaciones de más de 30 *vóxeles* activos, todos en el hemisferio derecho. A continuación se enumeran las áreas incluidas en cada agrupación: (a) lóbulo parietal inferior, circunvolución temporal superior, circunvolución supramarginal, sustancia blanca sub giral, circunvolución postcentral, lóbulo parietal superior, circunvolución angular, circunvolución temporal media, ínsula, precúneo, circunvolución precentral, sustancia blanca extra nuclear; (b) precúneo, circunvolución del cíngulo, cíngulo posterior, sustancia blanca extra nuclear, circunvolución precentral, sustancia blanca sub giral, lóbulo parietal superior; (c) circunvolución frontal media; (d) circunvolución postcentral, lóbulo parietal superior; (e) circunvolución frontal media; (f) sustancia blanca sub giral, ínsula, circunvolución precentral, circunvolución postcentral, sustancia blanca extra nuclear; (g) circunvolución frontal media, sustancia blanca sub giral; (h) circunvolución precentral; (i) circunvolución postcentral, sustancia blanca sub giral, circunvolución precentral, lóbulo parietal superior; (j) circunvolución frontal media; (k) lóbulo parietal inferior.



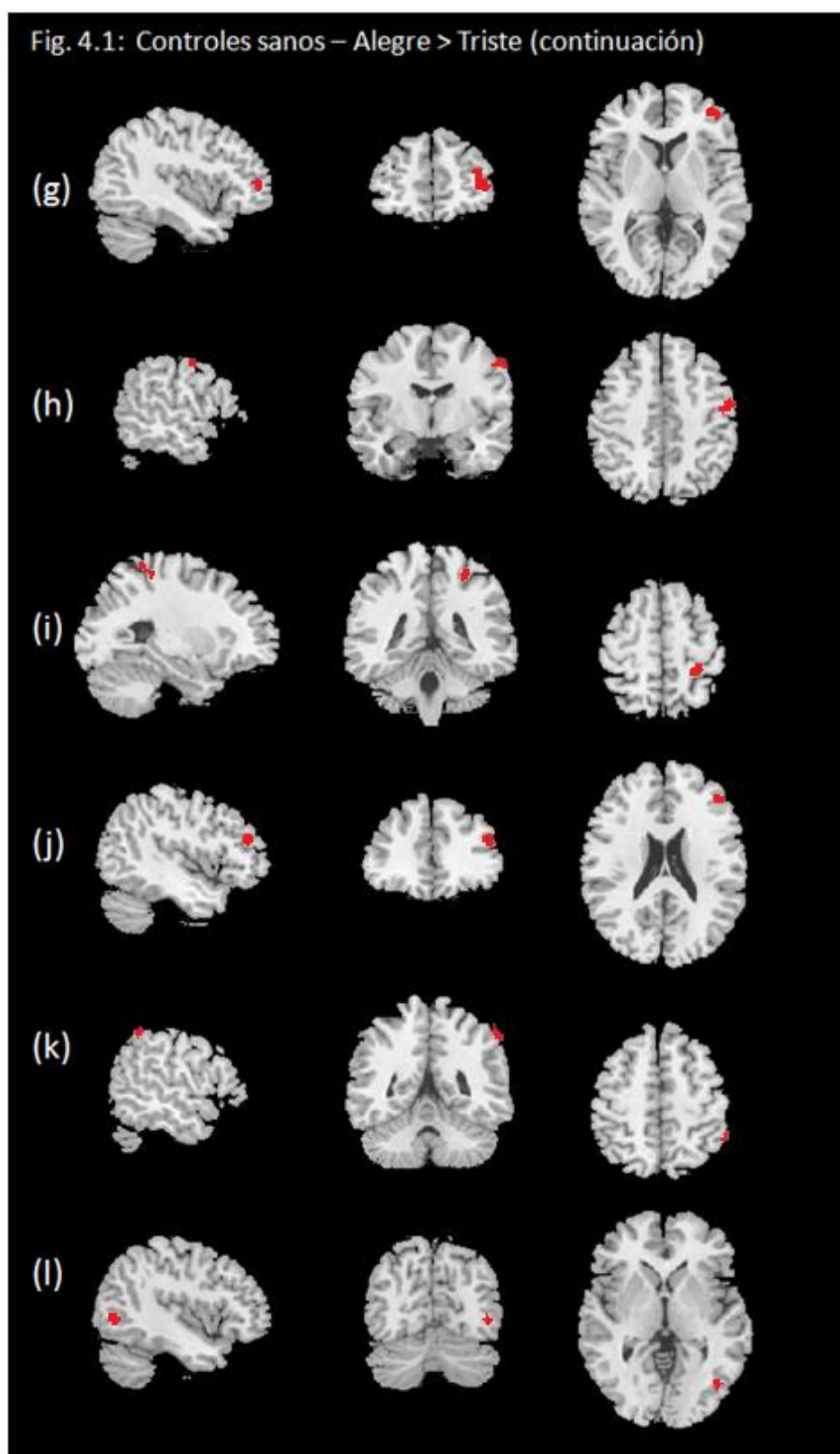


Fig. 4.1. Continuación

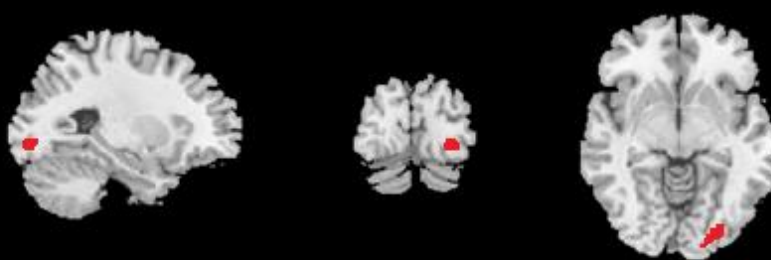
Se muestra cada uno de los grupos de *vóxeles* que en el grupo de sujetos sanos tuvieron significativamente mayor activación ante estímulos alegres que ante estímulos tristes ($p < 0,001$, no corregido).

Ordenados de mayor a menor cantidad de *vóxeles* activos. Las localizaciones mostradas son las correspondientes a la máxima local de cada agrupación de *vóxeles* para coordenadas MNI [x,y,z]:

(a) [44 -46 16]; (b) [12 -66 38]; (c) [58 20 32]; (d) [20 -62 68]; (e) [30 28 44];
(f) [40 -6 20]; (g) [40 48 6]; (h) [56 -6 46]; (i) [26 -40 60]; (j) [44 38 22];
(k) [54 -48 54]; (l) [42 -70 0].

La figura 4.2 muestra las áreas en las que se observó en el grupo de sujetos sanos, una mayor activación asociada con la visualización de expresiones faciales alegres en comparación con las expresiones emocionalmente neutras. Hubo un agrupamiento de *vóxeles* activos en el hemisferio derecho, ubicado casi exclusivamente en la sustancia blanca subgiral.

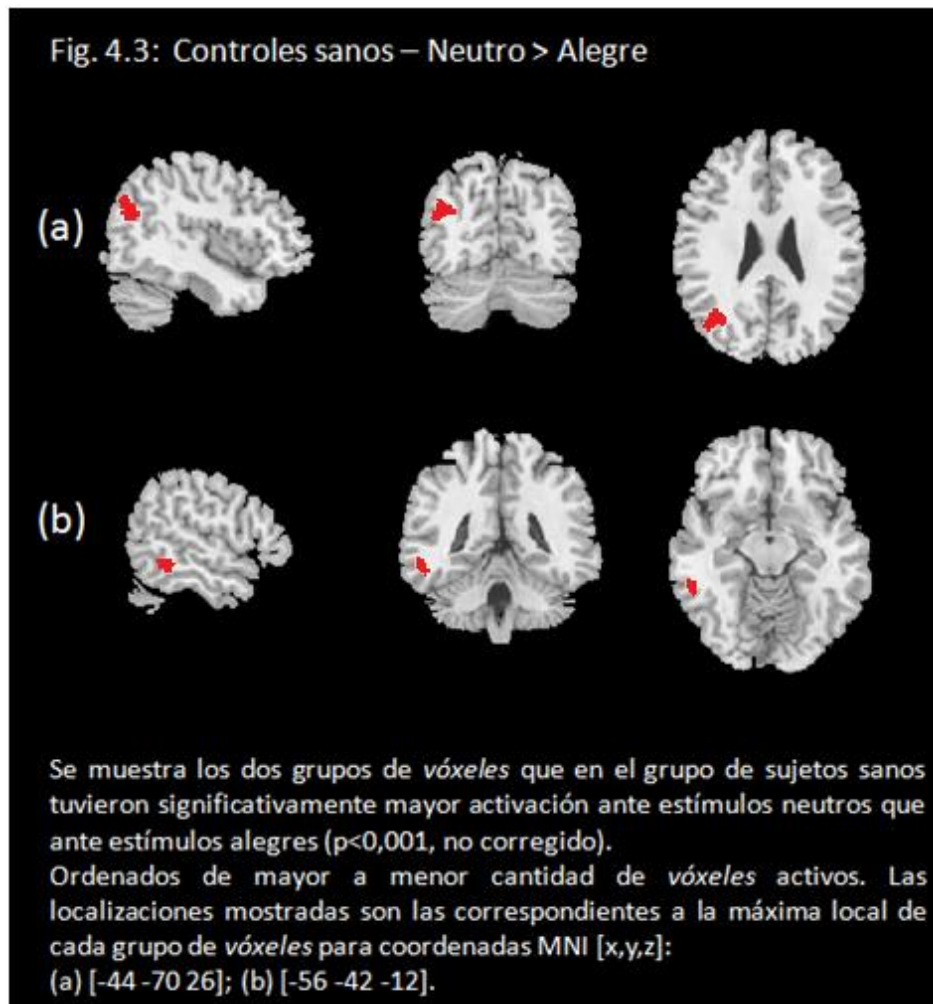
Fig. 4.2: *Controles sanos – Alegre > Neutro*

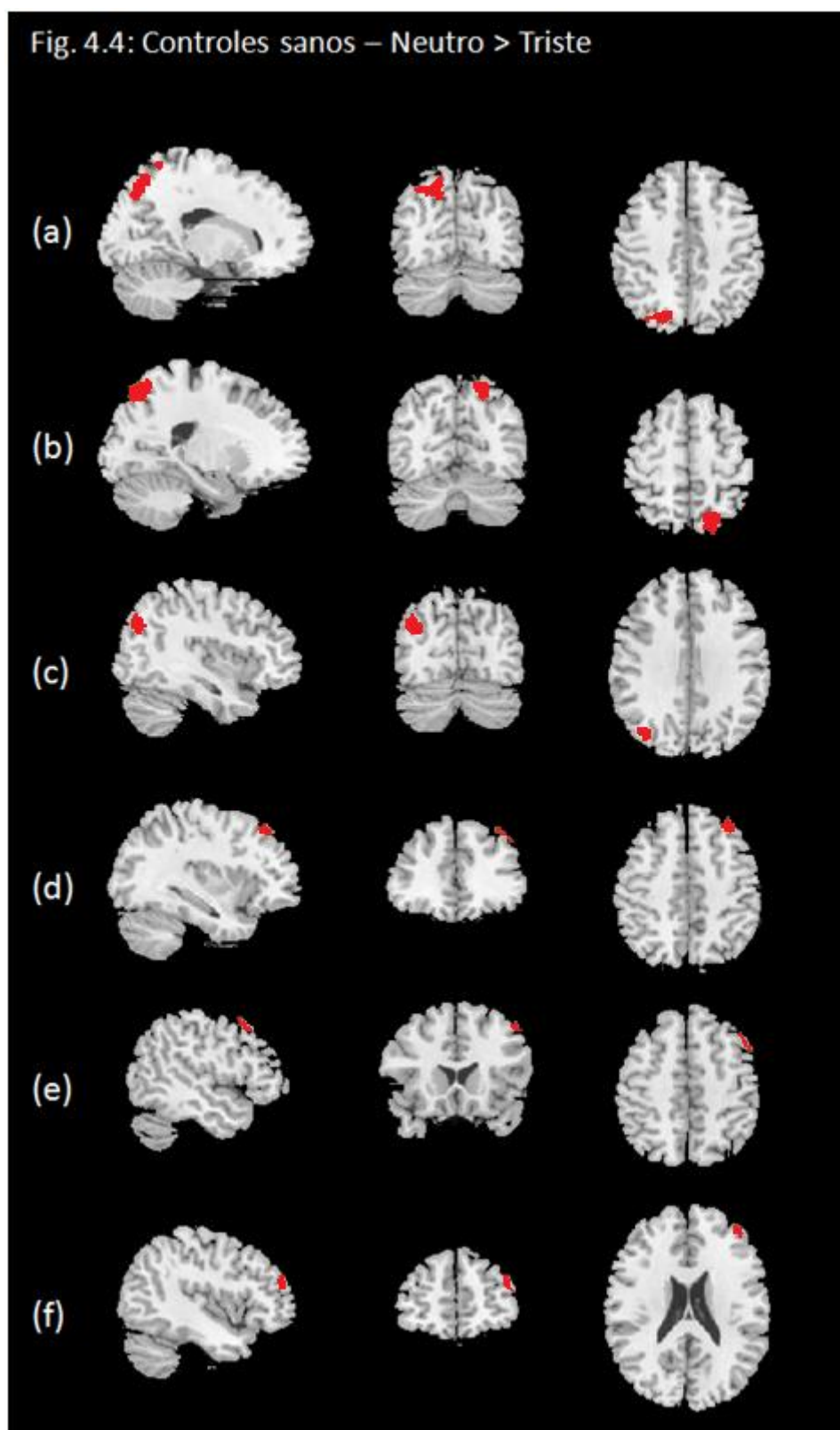


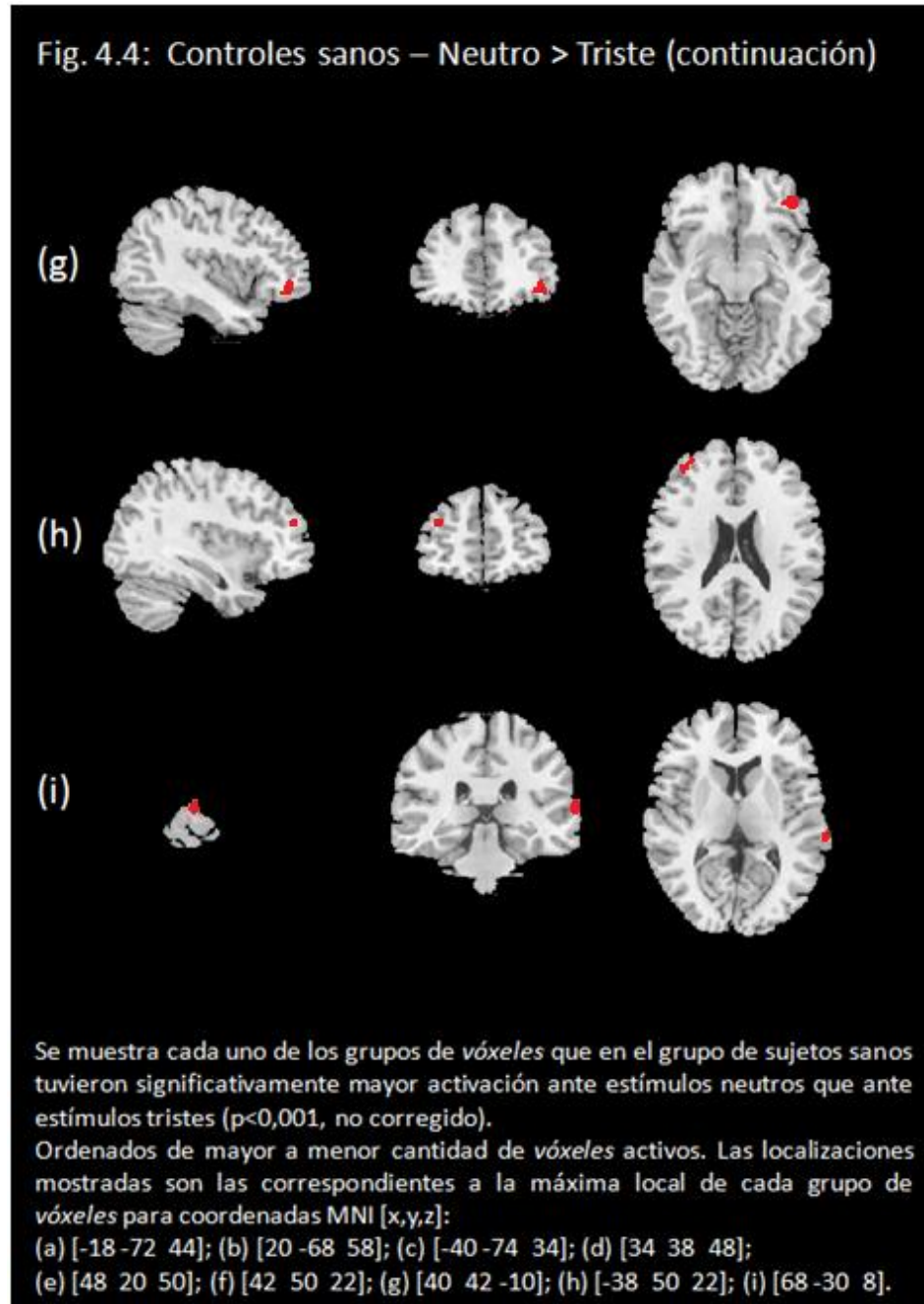
Se muestra el único grupo de *vóxeles* que en el grupo de sujetos sanos tuvo significativamente mayor activación ante estímulos alegres que ante estímulos neutros ($p < 0,001$, no corregido).

La localización mostrada es la correspondiente a la máxima local del grupo de *vóxeles* para coordenadas MNI [x,y,z]: [26 -88 -6].

La figura 4.3 muestra las áreas en las se observó en los sujetos sanos una mayor activación asociada con la visualización de expresiones faciales emocionalmente neutras en comparación con las expresiones alegres. Hubo dos grupos de vóxeles activos, ambos en el hemisferio izquierdo: (a): circunvolución temporal media, circunvolución angular; (b): circunvolución temporal media.



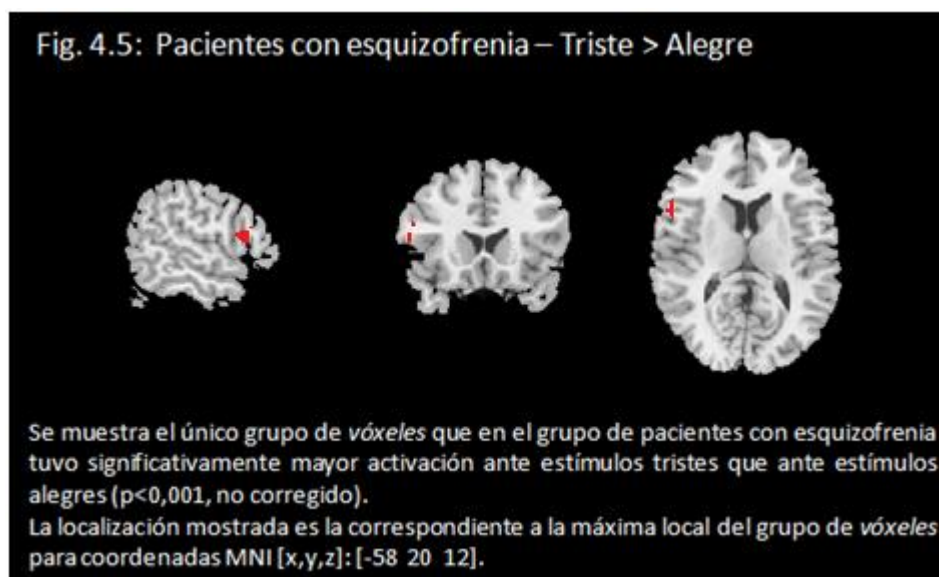




La figura 4.4 muestra las áreas en las se observó en los sujetos sanos una mayor activación asociada con la visualización de expresiones faciales

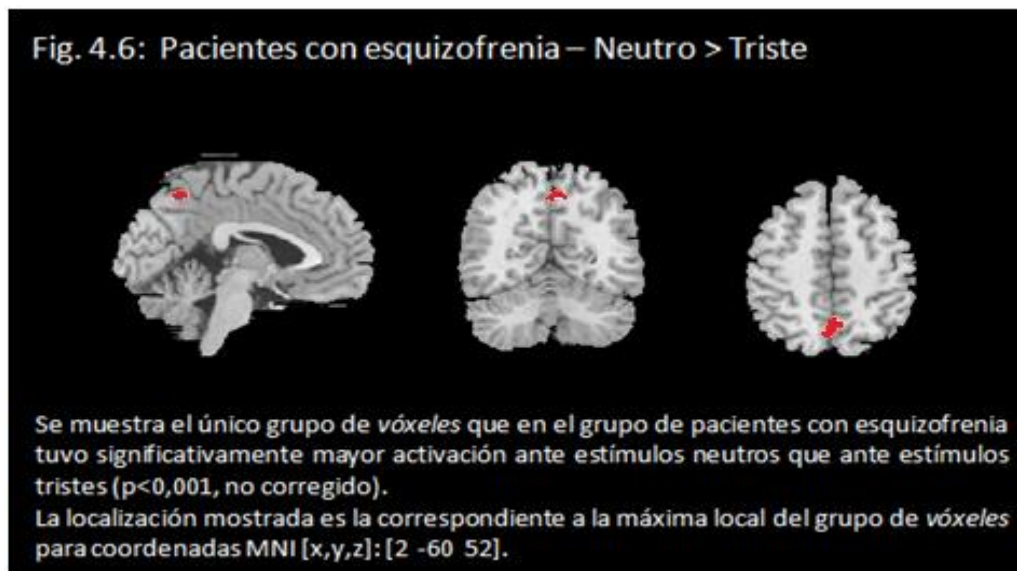
emocionalmente neutras en comparación con las expresiones tristes. Hubo nueve grupos de *vóxeles* activos: (a): lóbulo parietal superior izquierdo, precúneo izquierdo; (b): lóbulo parietal superior derecho, precúneo derecho; (c): circunvolución angular izquierda, precúneo izquierdo; (d-e-f-g): circunvolución frontal media derecha; (h): circunvolución frontal media izquierda; (i): circunvolución temporal superior.

La figura 4.5 muestra las áreas en las se observó en el grupo de pacientes con esquizofrenia una mayor activación asociada con la visualización de expresiones faciales tristes en comparación con las expresiones alegres. Hubo un grupo de *vóxeles* activos en la circunvolución frontal inferior izquierda.



La figura 4.6 muestra las áreas en las se observó en el grupo de pacientes con esquizofrenia una mayor activación asociada con la visualización

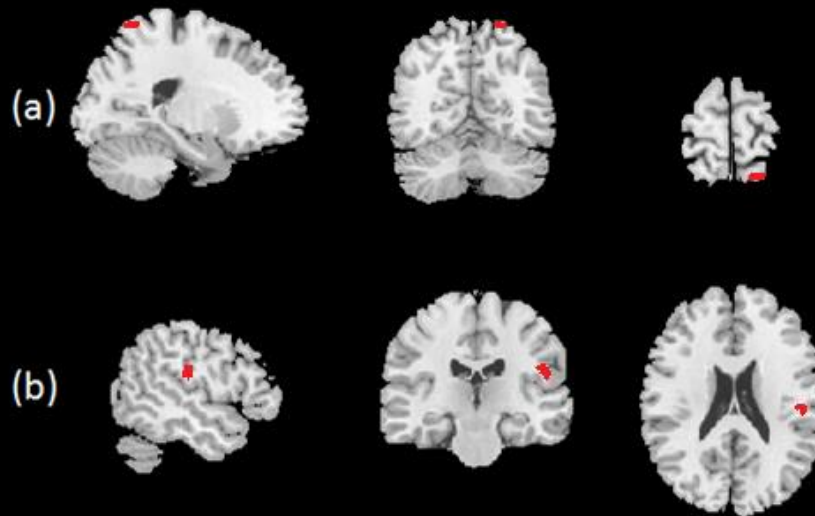
de expresiones faciales emocionalmente neutras en comparación con las expresiones tristes. Hubo un grupo de *vóxeles* activos en el precúneo que incluyó activación bilateral.



La figura 4.7 muestra las únicas áreas para las que hubo resultados significativos en la comparación grupal. Esa diferencia se dio al comparar los resultados de mayor activación asociada con la visualización de expresiones faciales alegres en contraste con las expresiones tristes. Hubo dos grupos de *vóxeles* activos, ambos ubicados fundamentalmente en la circunvolución postcentral derecha.

Fig. 4.7: Comparación

Controles sanos > pacientes con esquizofrenia - Alegre > Triste



Se muestra los dos grupos de *vóxeles* que en la comparación entre el grupo de sujetos sanos y el grupo de pacientes con esquizofrenia tuvieron significativamente mayor activación ante estímulos alegres que ante estímulos tristes ($p < 0,001$, no corregido).

Ordenados de mayor a menor cantidad de *vóxeles* activos. Las localizaciones mostradas son las correspondientes a la máxima local de cada grupo de *vóxeles* para coordenadas MNI [x,y,z]:

(a) [20 -62 72]; (b) [50 -22 22].

4.2. Análisis multivariado de patrones

4.2.1. Análisis cerebral global

Las muestras de sujetos sanos y pacientes con esquizofrenia utilizadas para este análisis fueron las mismas que para el análisis tradicional univariado (cap. 4.1, tabla 4.1). En primer lugar (tabla 4.2) se compararon, mediante la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, las tasas de aciertos para distintas cantidades de *vóxeles* que se habían seleccionado durante la

Tabla 4.2: Tasa de aciertos en comparación con azar – *valores p*

	Alegre Vs. Triste		Alegre Vs. Neutro		Triste Vs. Neutro	
	C. Sanos	P. Esquizof.	C. Sanos	P. Esquizof.	C. Sanos	P. Esquizof.
25v	0,16	0,34	0,04*	0,18	0,00*	0,00*
50v	0,27	0,27	0,04*	0,18	0,00*	0,00*
100v	0,27	0,34	0,03*	0,18	0,00*	0,00*
200v	0,11	0,16	0,06	0,18	0,00*	0,00*
400v	0,20	0,21	0,06	0,18	0,00*	0,00*
800v	0,11	0,34	0,04*	0,18	0,00*	0,00*
1600v	0,10	0,34	0,04*	0,18	0,00*	0,00*
3200v	0,22	0,34	0,04*	0,18	0,00*	0,00*
6400v	0,22	0,33	0,04*	0,18	0,00*	0,00*
12800v	0,22	0,34	0,01*	0,18	0,00*	0,00*
25600v	0,22	0,34	0,01*	0,18	0,00*	0,01*

Se muestra: *p* valores para la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon de la comparación entre las variables *tasa de aciertos en la dicotomía* y *tasa de aciertos en el promedio de tres agrupamientos semialeatorios de los mismos estímulos presentes en la dicotomía*. Prueba unilateral con posterior corrección por comparaciones múltiples de Bonferroni-Holm.

* diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

En todas las comparaciones la tasa de aciertos estuvo por arriba del azar.

C. Sanos=Controles Sanos (N=26); P. Esquizof. = Pacientes con Esquizofrenia (N=24).

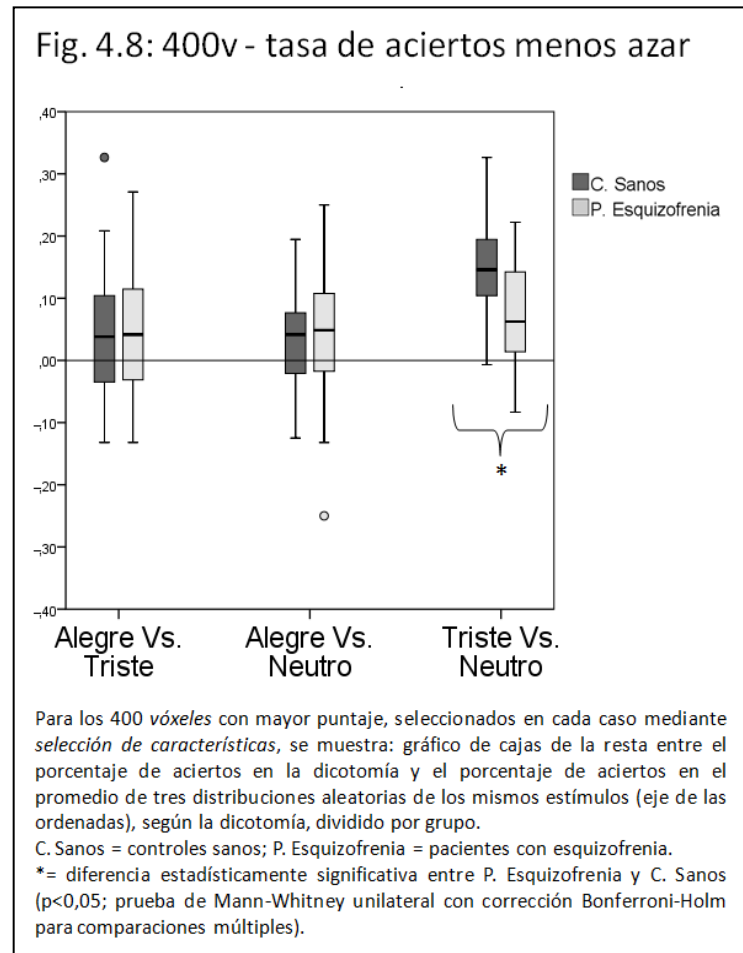
V (por *vóxeles*): refiere a la cantidad de *vóxeles* utilizados según la *selección de características*.

selección de características (cap. 3.5.1.3). Inicialmente se hizo en forma independiente para controles sanos ($n=26$) y pacientes ($n=24$) con esquizofrenia. Se compararon a nivel grupal las tasas de aciertos obtenidas para cada una de las dicotomías de estímulos (alegre vs. triste; alegre vs. neutra; triste vs. neutra) con las obtenidas para el promedio de tres agrupaciones semialeatorias de los mismos estímulos (tres de cada dicotomía, no se mezclan las de distintas clases de estímulos). En las agrupaciones semialeatorias se incluye un 50% de presencia de estímulos de cada una de las condiciones y de cada uno de los géneros (masculino/femenino). Se decidió exhibir en la tabla los p valores de la prueba estadística realizada según lo recomendado en publicaciones recientes [Jamalabadi y cols. 2016], en este caso la hipótesis nula (en cada casillero de la tabla) es que la tasa de aciertos es igual para la dicotomía estudiada y para la distribución semialeatoria de estímulos.

Se utilizó la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon [Wilcoxon 1945], dado que la variable *tasa de aciertos* no suele distribuirse en forma normal [Jamalabadi y cols. 2016]. Se llevó a cabo la corrección para comparaciones múltiples de Bonferroni-Holm [Holm 1979] sobre la significación estadística a una cola. Ese es el *valor p* que se muestra en cada caso.

Hubo resultados que apoyan la validez de estos métodos. Por empezar, en todas las pruebas las tasas de acierto estuvieron por arriba de las obtenidas

para las agrupaciones al azar. Además, no hubo correlaciones positivas estadísticamente significativa entre las tasas de aciertos en dicotomías

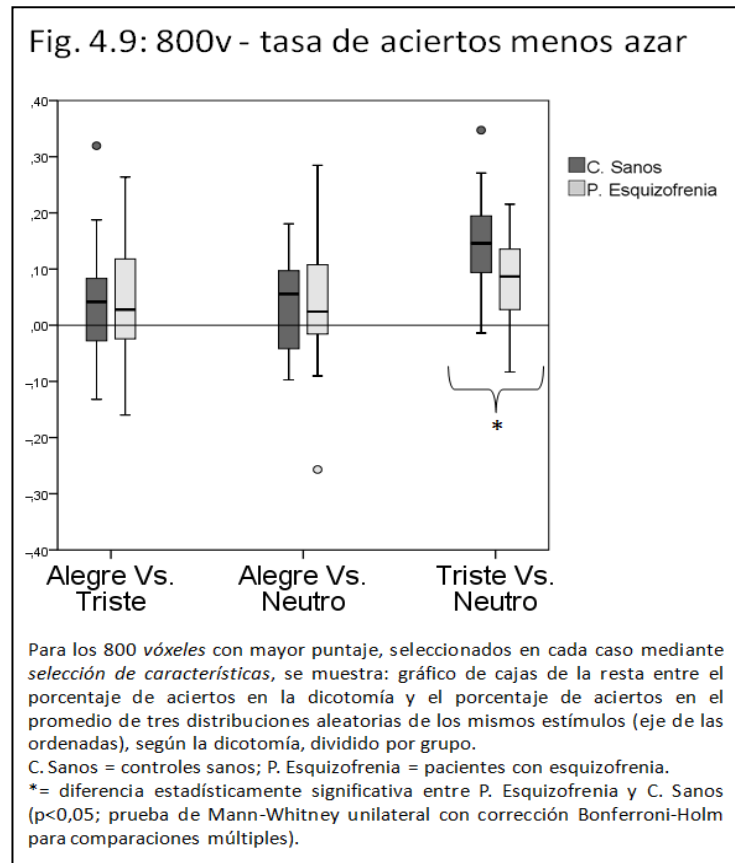


emocionales y las tasas de aciertos para las dicotomías de género, en ninguna dicotomía, para ninguna cantidad de vóxeles, en ninguno de los grupos. Y por último, no hubo diferencias estadísticamente significativa entre controles y pacientes para ninguna de las dicotomías de género con ninguna cantidad de

vóxeles.

Luego del análisis independiente para cada grupo, se comparó a los pacientes con esquizofrenia y los sujetos sanos según la tasa de aciertos menos azar en cada una de las dicotomías para cada una de las cantidades de vóxeles seleccionados. En este caso también se decidió utilizar pruebas no paramétricas (Mann-Whitney [Mann y Whitney 1947]) y se llevó a cabo la

corrección para comparaciones múltiples de Bonferroni-Holm [Holm 1979] sobre la significación estadística a una cola. Se objetivaron valores significativamente menores en los pacientes para la diferenciación entre



estímulos tristes y neutros al utilizar 400 vóxeles ($p=0,027$; fig. 4.8), y al utilizar 800 vóxeles ($p=0,048$; fig. 4.9). Los gráficos mostrados en la figura son diagramas de cajas y bigotes estándar, útiles para graficar cualquier tipo de distribución. En las cuales la caja representa los

cuartiles centrales, las barras que se extienden fuera (bigotes) tienen como límite los extremos del intervalo de confianza del 95%, y los valores que se grafican por fuera de los bigotes son los valores atípicos (*outliers*, en inglés). No se vieron diferencias estadísticamente significativas en favor de los pacientes en ninguna de las dicotomías para ninguna cantidad de vóxeles seleccionados.

4.2.2. Análisis por regiones de interés

Las muestras de sujetos sanos y pacientes con esquizofrenia utilizadas para este análisis también fueron las mismas que para el análisis tradicional univariado (cap. 4.1, tabla 4.1). Inicialmente, la tasa de aciertos para cada una de las *regiones de interés* seleccionada se estudió en forma independiente para controles sanos (n=26) y pacientes (n=24) con esquizofrenia (tabla 4.3). A nivel grupal se comparó la tasa de aciertos obtenida para cada una de las dicotomías de estímulos (alegre vs. triste; alegre vs. neutra; triste vs. neutra) con la obtenida para el promedio de tres agrupaciones semialeatorias de los mismos estímulos (tres de cada dicotomía, no se mezclan las de distintas

Tabla 4.3: Tasa de aciertos en comparación con azar – valores *p*

	Alegre Vs. Triste		Alegre Vs. Neutro		Triste Vs. Neutro	
	C. Sanos	P. Esquizof.	C. Sanos	P. Esquizof.	C. Sanos	P. Esquizof.
Amígdala (I)	0,10	0,94 (-)	0,94 (-)	0,75	0,01*	0,40 (-)
Amígdala (D)	0,96	0,04*	0,03*	0,07	0,18	0,85
Hipocampo (I)	0,40	0,07 (-)	0,78	0,47 (-)	0,21	0,27 (-)
Hipocampo (D)	0,48 (-)	1,00	0,30	0,95 (-)	0,01*	0,72 (-)
Ínsula (I)	0,02*	0,09	0,04*	0,00*	0,01*	0,01*
Ínsula (D)	0,27	0,22	0,01*	0,02*	0,00*	0,18
G. Pálido (I)	0,16	0,07 (-)	0,29	0,92 (-)	0,04*	0,39
G. Pálido (D)	0,10	0,66 (-)	0,06	0,04*	0,05*	0,66
Putamen (I)	0,18	0,62	0,26	0,06	0,02*	0,55
Putamen (D)	0,22	0,54	0,80	0,14	0,00*	0,31
Tálamo (I)	0,83	0,53	0,60	0,24	0,01*	0,94
Tálamo (D)	0,95 (-)	0,11	0,64	0,00*	0,01*	1,00

Se muestra: *p* valores para la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon de la comparación entre las variables *tasa de aciertos en la dicotomía* y *tasa de aciertos en el promedio de tres agrupamientos semialeatorios de los mismos estímulos presentes en la dicotomía*.

* diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

(-) la tasa de aciertos estuvo por debajo del azar. En todo el resto la tasa de aciertos estuvo por arriba del azar.

C. Sanos=Controles Sanos (N=26); P. Esquizof.=Pacientes con Esquizofrenia (N=24); (I) Izquierda; (D) Derecha.

clases de estímulos). Las agrupaciones semialeatorias siguen la misma lógica que para el análisis cerebral global. En este caso también se exhiben en la tabla los p valores de la prueba estadística realizada según lo recomendado en publicaciones recientes [Jamalabadi y cols. 2016], la hipótesis nula (en cada casillero de la tabla) es que la tasa de aciertos es igual para la dicotomía estudiada y para la distribución semialeatoria de estímulos.

Se utilizaron pruebas no paramétricas dado que la variable *tasa de aciertos* no suele distribuirse en forma normal [Jamalabadi y cols. 2016].

Según puede observarse en la tabla 4.3, en los sujetos sanos la ínsula izquierda fue la única *región de interés* con cuyo *patrón de activación* en todas las dicotomías se pudo clasificar adecuadamente los estímulos significativamente por encima del azar; además, la ínsula derecha fue la única otra *región de interés* con resultados significativos para ambas dicotomías con estímulos emocionales vs. neutros. Para la diferenciación de estímulos alegres y neutros, la amígdala derecha fue la única área con resultados significativos además de las ínsulas izquierda y derecha. Por último, para la identificación de estímulos tristes en contraste con neutros se obtuvieron resultados significativos en al menos un hemisferio en todas las *regiones de interés* evaluadas: amígdala izquierda, hipocampo derecho, y bilateralmente ínsula, globo pálido, putamen y tálamo.

Por otro lado, en los pacientes con esquizofrenia se objetivaron

diferenciaciones de estímulos significativamente superiores al azar que no fueron vistas en los controles para la dicotomía alegre vs. triste en la amígdala derecha; y triste vs. neutro en el globo pálido y tálamo derechos. El resto de los resultados significativos en los pacientes con esquizofrenia fueron todos en ínsula y para dicotomías en las que los sujetos sanos también mostraron resultados significativos: ínsula bilateral en alegre vs. neutro, e ínsula izquierda en triste vs. neutro. Se destaca la diferencia cualitativa observada, para la identificación de los estímulos tristes con respecto a los neutros, entre los resultados significativos (al menos unilateralmente) en cada una de las *regiones de interés* en los controles sanos, y el solo resultado significativo para la ínsula izquierda en los pacientes con esquizofrenia.

Es de notar que fueron positivas todas las diferencias significativas con respecto a las clasificaciones obtenidas con agrupamientos azarosos de los estímulos. Es decir, que solo hubo clasificaciones significativamente mejores que el azar pero ninguna significativamente peor. Lo cual apoya la validez de los resultados.

Además, para los *patrones de activación* con clasificaciones significativamente superiores al azar, se evaluó si esa significancia estadística podía estar asociada a la clasificación según la activación global de toda la *región de interés*. De todas los resultados significativos en sujetos sanos, los únicos en los que también existió un resultado significativo en la clasificación

según la activación global de toda la región, fueron en la amígdala (Wilcoxon, $p = 0,045$) y el tálamo (Wilcoxon, $p = 0,005$) izquierdos en la dicotomía triste vs. neutro, y solamente en este último fue significativa la correlación entre ambas tasas de acierto sustrayendo el azar (rho de Spearman = 0,74; $p < 0,001$). Por lo cual, con excepción del tálamo izquierdo en tristes vs. neutros, los resultados en controles no pueden explicarse meramente por la activación global de toda la región, sino específicamente por el *patrón de activación* dentro de cada región.

Mientras que en los pacientes con esquizofrenia estos resultados fueron opuestos a los de los controles. Para tres de las cuatro *regiones de interés* con resultados significativos en la clasificación según *patrones de activación* en la dicotomía de estímulos alegres vs. neutros, la clasificación según la actividad global de toda la región también fue significativa: ínsula izquierda (Wilcoxon, $p = 0,008$), ínsula derecha (Wilcoxon, $p = 0,011$), tálamo derecho (Wilcoxon, $p = 0,012$); y la clasificación según ambas modalidades estuvo correlacionada en todas ellas: ínsula izquierda (rho de Spearman = 0,41; $p = 0,048$), ínsula derecha (rho de Spearman = 0,55; $p < 0,006$), tálamo derecho (rho de Spearman = 0,69; $p < 0,001$).

Luego del análisis independiente para cada grupo, se comparó a los pacientes con esquizofrenia y los sujetos sanos según la tasa de aciertos para cada una de las dicotomías en cada una de las *regiones de interés* (fig. 4.10).

En este caso también se decidió utilizar pruebas no paramétricas. Los gráficos mostrados en la figura son diagramas de cajas y bigotes estándar similares a los utilizados en el capítulo anterior.

En la comparación grupal (fig. 4.10) se vieron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos sanos y los pacientes con esquizofrenia para la dicotomía alegre vs. triste en el globo pálido en ambos hemisferios; y para la dicotomía triste vs. neutro en la amígdala izquierda. En todas ellas, en los pacientes con esquizofrenia la clasificación de los estímulos estuvo por debajo de la observada en controles sanos y ninguno de ellos se asoció con clasificación significativamente diferentes según la activación global de toda la *región de interés*. Por lo que las diferencias parecen ser específicas del *patrón de activación* y no de la activación general de cada región.

Fig. 4.10: Tasa de aciertos menos azar

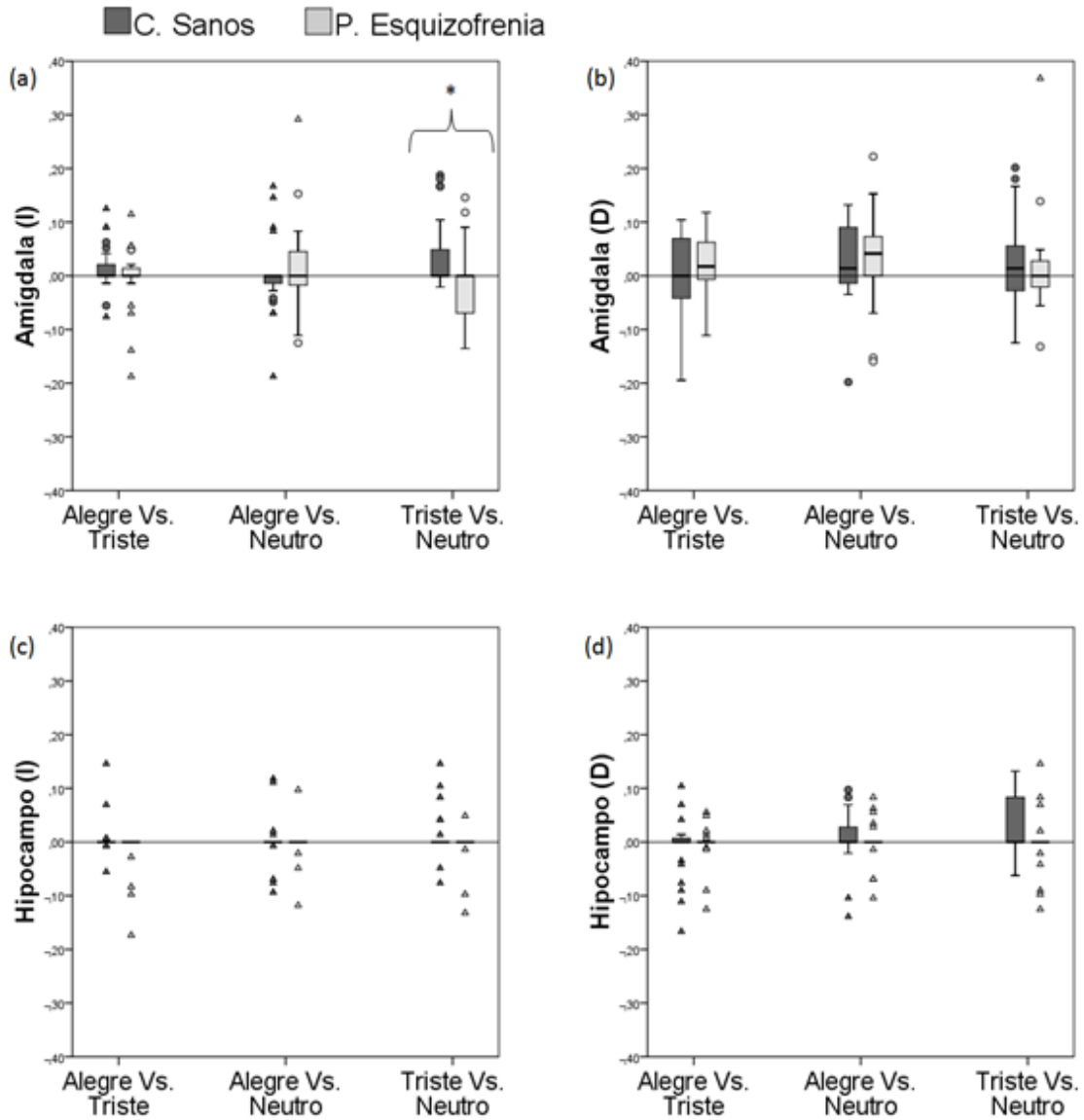


Fig. 4.10: (continuación)

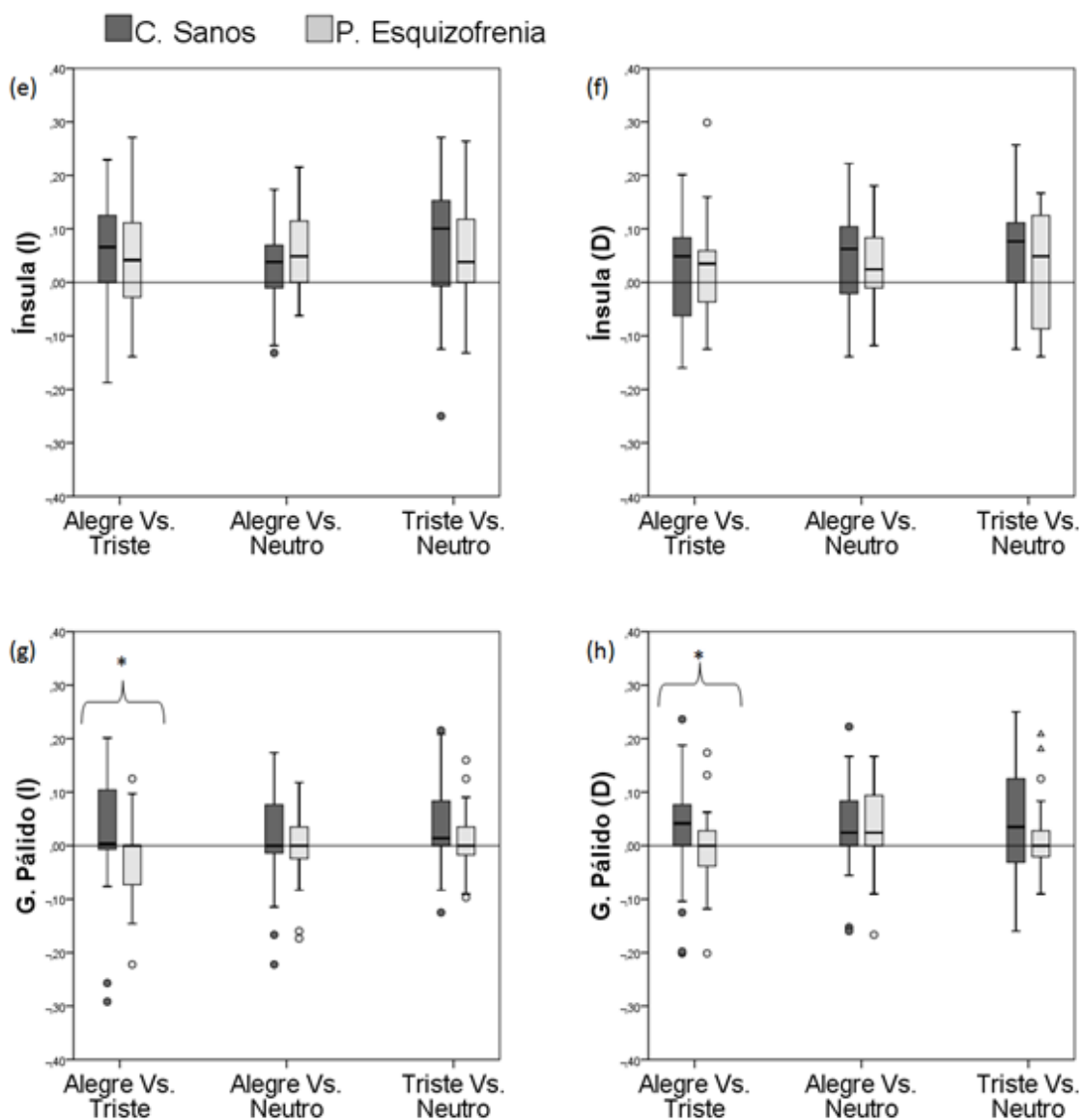
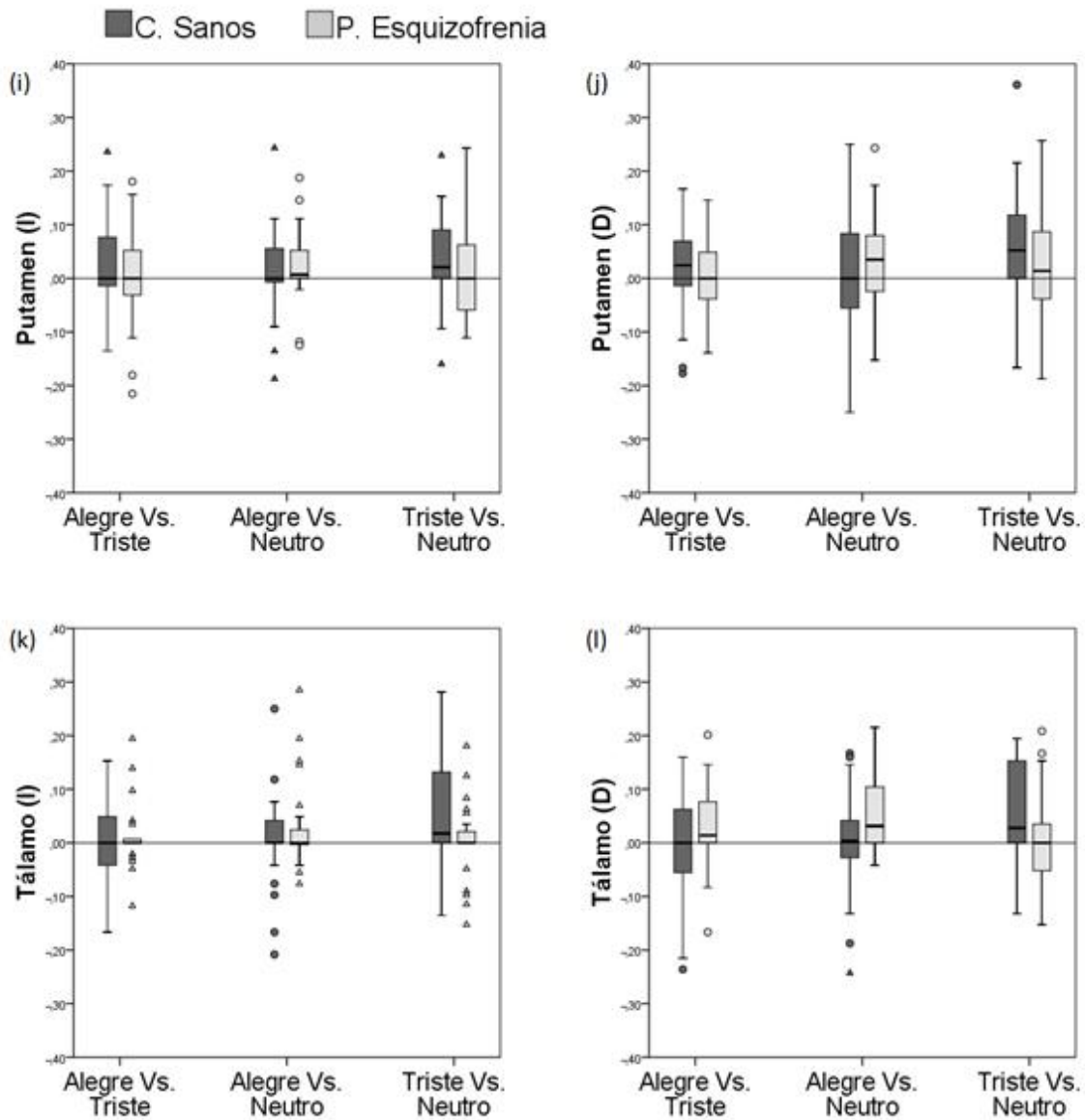


Fig. 4.10: (continuación)



Se muestra para cada región de interés (diferentes paneles): gráfico de cajas de la resta tasa de aciertos en la dicotomía – tasa de aciertos en el promedio de tres distribuciones aleatorias de los mismos estímulos (eje de las ordenadas) según la dicotomía (eje de las abscisas), dividido en grupos (color de la barra).

C. Sanos = controles sanos; P. Esquizofrenia = pacientes con esquizofrenia.

*= diferencia estadísticamente significativa entre P. Esquizofrenia y C. Sanos ($p < 0,05$, prueba de Mann-Whitney).

4.2.3. Análisis hemisférico y de lateralización

Dado que ambas metodologías trabajan con el *patrón de activación* derivado de la interacción de las estructuras estudiadas, para que fueran comparables los resultados, las muestras de sujetos sanos y pacientes con esquizofrenia utilizadas para este análisis fueron las mismas que para el *análisis multivariado de patrones intersujeto* (cap. 4.2.4, tabla 4.5). En cuanto a las características demográficas y clínicas no hubo diferencias sustanciales con respecto a lo que se había visto para las muestras completas. Inicialmente, la tasa de aciertos de cada hemisferio se estudió en forma independiente para controles sanos ($n=23$) y pacientes con esquizofrenia ($n=23$, tabla 4.4). A nivel grupal se comparó la tasa de aciertos obtenida para cada una de las dicotomías de estímulos con la obtenida para el promedio de tres agrupaciones semialeatorias de los mismos estímulos (tres de cada dicotomía, no se mezclan las de distintas clases de estímulos). Las agrupaciones semialeatorias siguieron la misma lógica que en los dos capítulos anteriores. Se decidió exhibir en la tabla los p valores de la prueba estadística realizada según lo recomendado en publicaciones recientes [Jamalabadi y cols. 2016], la hipótesis nula (en cada casillero de la tabla) es que la tasa de aciertos es igual para la dicotomía estudiada y para la distribución semialeatoria de estímulos. Se utilizaron pruebas no paramétricas dado que la variable *tasa de aciertos* no suele distribuirse en forma normal [Jamalabadi y cols. 2016], y para hacer

compatibles los resultados con los otros análisis de esta tesis.

Las *regiones de interés* en cada hemisferio fueron las mismas que las utilizadas para los análisis del capítulo anterior (4.2.2. Análisis por *regiones de interés*): amígdala, hipocampo, ínsula, globo pálido, putamen y tálamo. Si bien la metodología tiene varios pasos idénticos, existe una diferencia sustancial que hace que ambos análisis sean cualitativamente diferentes: en este caso no se evaluó el *patrón de activación* interno para todos los *vóxeles* dentro de cada *región de interés*, sino que se tomó a cada *región de interés* como un todo para poder evaluar el *patrón de activación* hemisférico de todas las *regiones de interés* en conjunto.

Tabla 4.4: Tasa de aciertos en comparación con azar – valores *p*

	Alegre Vs. Triste		Alegre Vs. Neutro		Triste Vs. Neutro	
	C. Sanos	P. Esquizof.	C. Sanos	P. Esquizof.	C. Sanos	P. Esquizof.
H. Izquierdo	0,13	0,94 (-)	0,22	0,12	<0,01*	0,61 (-)
H. Derecho	0,33	0,13	0,02*	0,13	<0,01*	0,59 (-)

Se muestra: *p* valores para la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon de la comparación entre las variables *tasa de aciertos en la dicotomía* y *tasa de aciertos en el promedio de tres agrupamientos semialeatorios de los mismos estímulos presentes en la dicotomía*.

Los valores se calcularon en base a todas las regiones de interés en cada hemisferio: amígdala, hipocampo, ínsula, globo pálido, putamen y tálamo.

* diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

(-) la tasa de aciertos estuvo por debajo del azar.

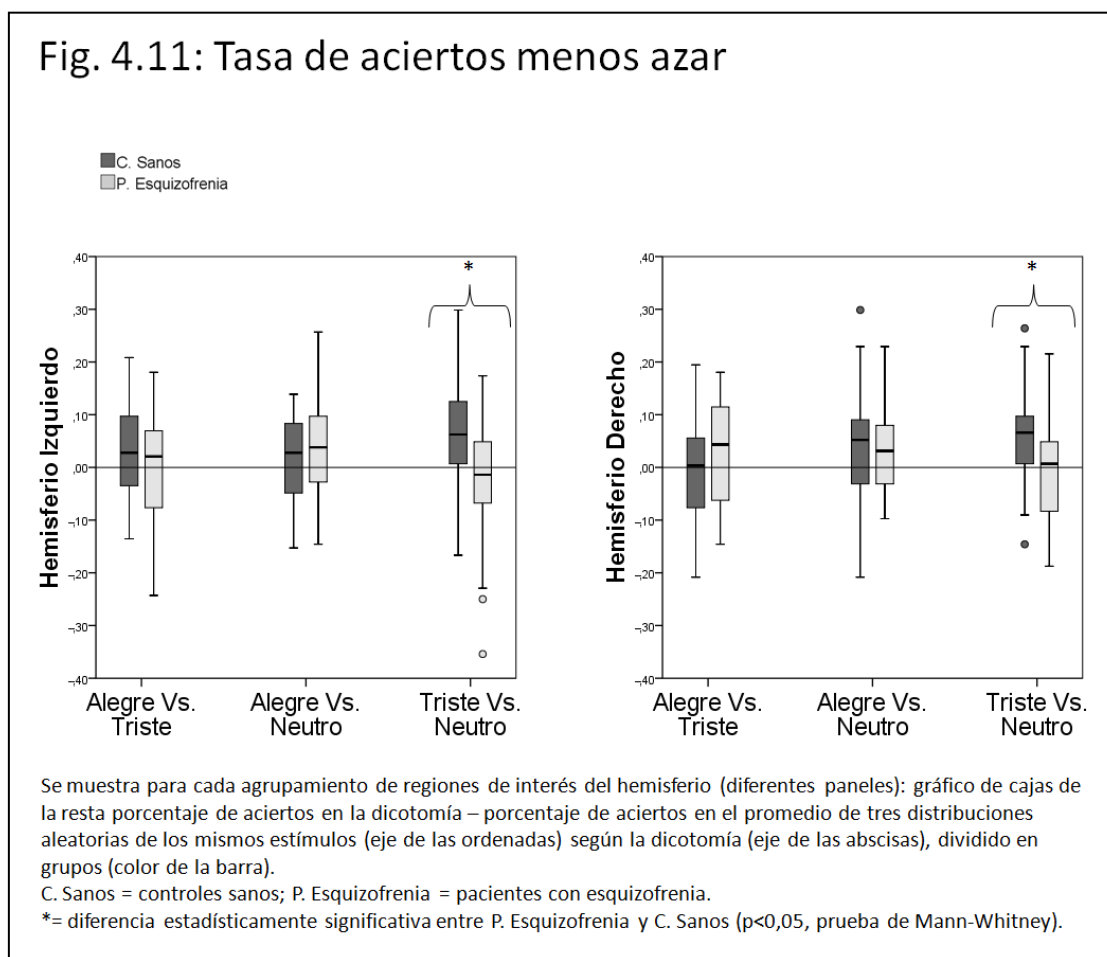
En todas las diferencias significativas, la tasa de aciertos estuvo por arriba del azar.

C. Sanos=Controles Sanos (N=23); P. Esquizof.=Pacientes con Esquizofrenia (N=23); H= Hemisferio.

Como puede observarse en la tabla 4.4, en los sujetos sanos para la dicotomía triste vs. neutro en ambos hemisferios se pudo clasificar adecuadamente los estímulos significativamente por encima del azar. Así como en el hemisferio derecho para la dicotomía alegre vs. neutro. Es de notar que

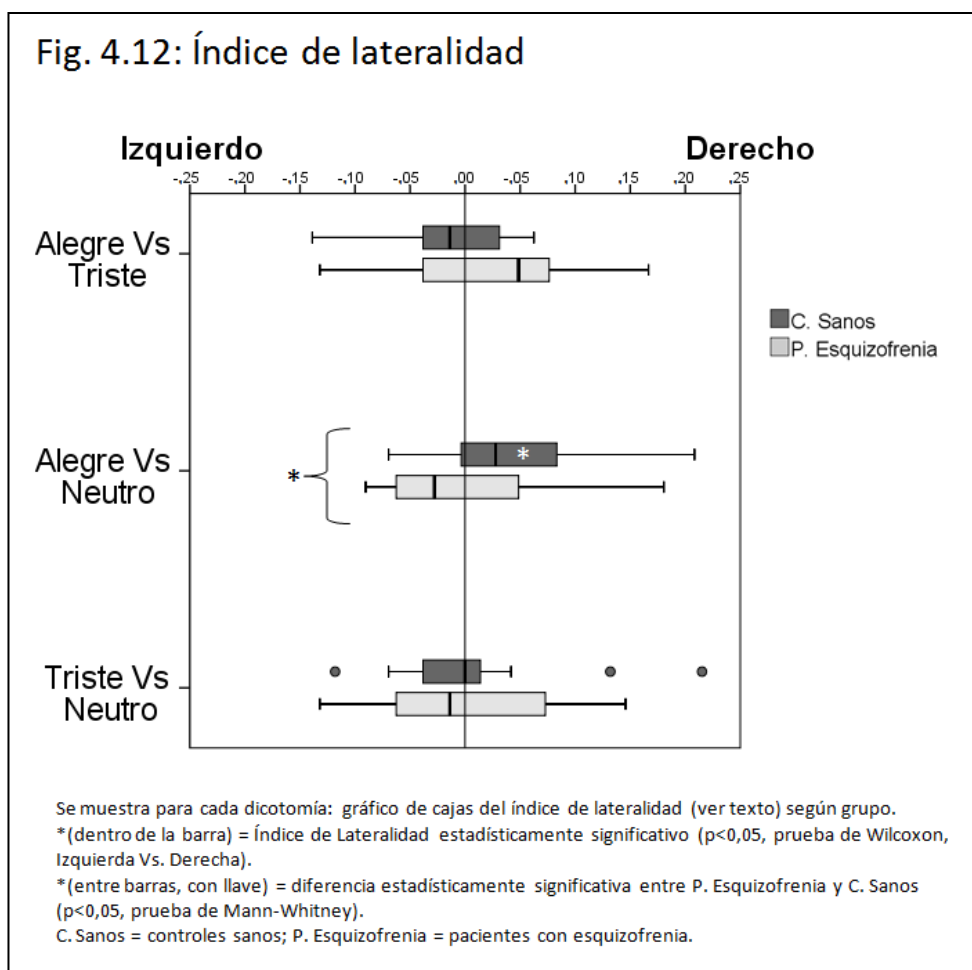
en los tres casos con diferencias significativas la tasa de aciertos estuvo por arriba del azar y que no hubo clasificaciones significativamente peores que el azar. Lo cual apoya la validez de los resultados.

Luego del análisis independiente para cada grupo, se comparó a los pacientes con esquizofrenia y los sujetos sanos según la tasa de aciertos para cada una de las dicotomías en cada hemisferio (fig. 4.11). En este caso también se decidió utilizar pruebas no paramétricas. Los gráficos mostrados en la figura son diagramas de cajas y bigotes estándar.



En la comparación grupal se vieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ambos hemisferios para la dicotomía triste vs. neutro. En los dos casos los pacientes con esquizofrenia tuvieron una menor tasa de aciertos sustrayendo azar, en comparación con los controles.

Luego se evaluó si existió una lateralización en cada uno de los grupos en cada dicotomía, comparando las tasas de acierto menos azar en cada uno de los hemisferios (fig. 4.12). Se vio que en sujetos sanos el *patrón de activación* para la diferenciación de los estímulos alegres y neutros estuvo



significativamente lateralizado a hacia el hemisferio derecho (prueba de rangos con signo de Wilcoxon, $p=0,017$). Los resultados fueron no significativos en el resto de las dicotomías de sujetos sanos y en todas las dicotomías en los pacientes con esquizofrenia.

Por último, se estableció un índice de lateralidad, que expresa la relación entre ambos hemisferios para la tasa de aciertos sustrayendo azar, y se compararon ambos grupos. Los resultados positivos también fueron para la distinción entre los estímulos alegres y neutros, en los cuales existió una diferencia significativa entre la lateralización en pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos (prueba de Mann-Whitney, $p=0,015$). Para el resto de las dicotomías, los resultados fueron no significativos.

4.2.4. Análisis intersujeto

Como se refirió en el capítulo 4.2.1, por diversos problemas técnicos no se pudieron tomar en cuenta los datos de una de las corridas del experimento para cuatro sujetos (3 controles y 1 paciente con esquizofrenia). Dado que el presente procedimiento requiere indefectiblemente los datos completos de todos los sujetos que se incluyan, se dejó de lado a los individuos mencionados. Por lo tanto, se presenta la tabla de datos demográficos y clínicos correspondientes (tabla 4.5). Estos resultados no arrojaron diferencias sustanciales con respecto a los que se habían visto para las muestras

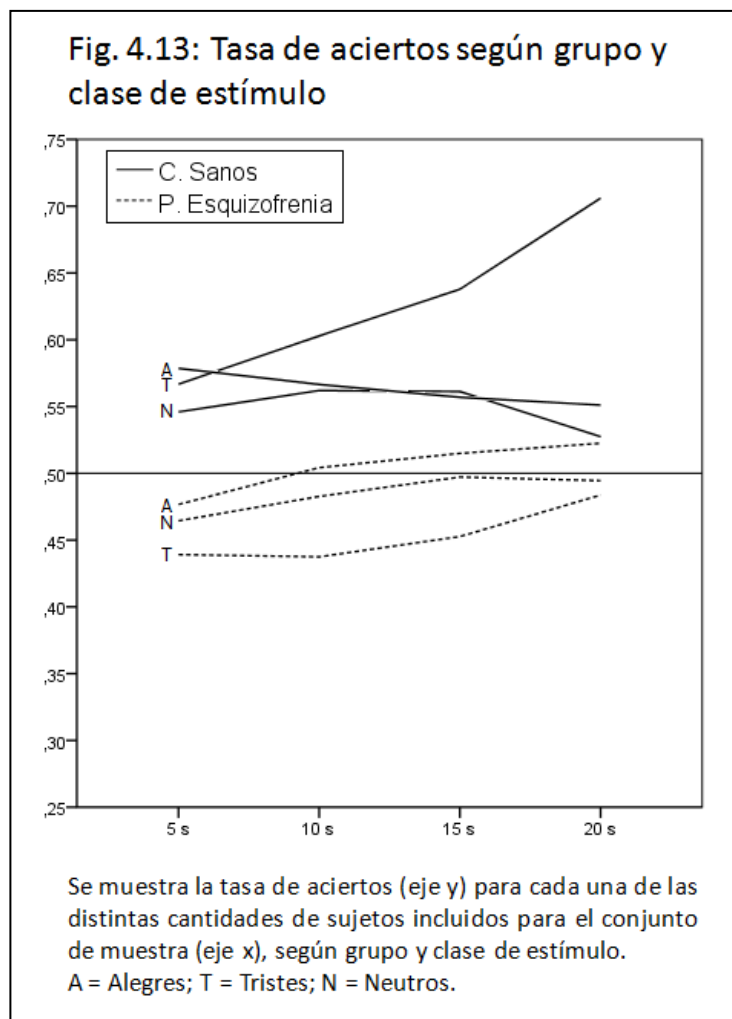
Tabla 4.5: Características demográficas y clínicas de las muestras de pacientes con esquizofrenia y controles sanos

	Pacientes Esquizofrenia (n=23)	Controles Sanos (n=23)	p
Demográficos			
Edad (años)	31 (11)	30 (10)	0,75
Mujeres	8 [35]	9 [39]	0,76
Educación (años)	12 (2)	14 (2)	<0,01
Educación materna (años)	12 (2)	13 (3)	0,19
Historia Enfermedad			
Edad de inicio (años)	21 (6)		
Duración (años)	11 (7)		
Escala de Síntomas			
PANSS, positivos	16 (5)		
PANSS, negativos	25 (11)		
PANSS total	84 (1)		
Medicación			
Haloperidol	3 [13]		
Risperidona	10 [43]		
Olanzapina	8 [35]		
Clozapina	2 [9]		
Quetiapina	1 [4]		
IRSS	6 [26]		
Benzodiazepina	10 [43]		

Se muestran la media (desvío estándar) para variables numéricas; y número [%] para categóricas.
p = prueba t de dos muestras para variables numéricas; prueba Chi-Cuadrado para categóricas.
IRSS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

completas.

La figura 4.13 muestra las tasas de aciertos en cada uno de los grupos al clasificar a los sujetos como sanos o con esquizofrenia. La clasificación se lleva a cabo en base al *patrón de activación* grupal para cada tipo de estímulo que se observa en otros 5, 10, 15 o 20 sujetos por grupo.



Los tamaños del efecto para las tasas de acierto al clasificar a los sujetos sanos en comparación con las tasas de acierto al clasificar a los pacientes con esquizofrenia se exponen a continuación. Los valores son para la *d* de Cohen, entre paréntesis se expresa cuán grande se considera al efecto, según el propio

autor del indicador [Cohen 1988]. En los estímulos alegres: $d=0,60$ (5s, medio), $d=0,41$ (10s, pequeño), $d=0,24$ (15s, pequeño), $d=0,10$ (20s, muy pequeño). En

los estímulos tristes: $d=0,70$ (5s, medio), $d=0,98$ (10s, grande), $d=0,98$ (15s, grande), $d=0,80$ (20s, grande). En los estímulos neutros: $d=0,51$ (5s, medio), $d=0,52$ (10s, medio), $d=0,36$ (15s, pequeño), $d=0,12$ (15s, muy pequeño).

5. Discusión

5.1. Análisis tradicional univariado de resonancia magnética funcional

El objetivo principal de este trabajo de tesis fue el de estudiar el procesamiento emocional en los pacientes con psicosis, analizando las imágenes de resonancia magnética funcional mediante una metodología novedosa específicamente desarrollada e implementada, en lugar de utilizar las herramientas más convencionales para el análisis de dichas neuroimágenes funcionales. A raíz de ello, los experimentos fueron planificados especialmente para potenciar los hallazgos hechos con esta técnica. De todos modos, los mismos también son aptos (aunque no óptimos) para llevar a cabo el análisis tradicional univariado de los datos, por lo que se realizaron ambos procedimientos para complementar los resultados obtenidos.

Las activaciones cerebrales de mayor extensión y magnitud se vieron en los sujetos sanos para la comparación entre las imágenes asociadas a estímulos alegres y tristes, en favor de los alegres (fig. 4.1).

El lóbulo parietal inferior del hemisferio derecho fue el área que mostró una más extensa activación ante los estímulos alegres que ante los tristes en los sujetos sanos. En ambas porciones del lóbulo parietal inferior (circunvolución supramarginal y circunvolución angular) se vio activación.

El reconocido neurolingüista Norman Geschwind puso de relevancia la

importancia del lóbulo parietal inferior, destacando entre sus particularidades la de ser una de las últimas áreas cerebrales en finalizar su mielinización, y la de ser una de las áreas cuya presencia no se reconoce en especies filogenéticamente distantes, encontrándose solamente en forma rudimentaria en los simios. Entre sus funciones remarcó primordialmente la participación del lóbulo parietal inferior en el desempeño del lenguaje [Geschwind 1965]. También se considera que este área está involucrada en una serie de funciones cognitivas [Singh-Curry y Husain 2009] (incluso de cognición social [Decety y Sommerville 2003]) y motoras [Kraeutner y cols. 2016]. Una de estas funciones motoras, que resulta de particular interés a la luz de nuestros resultados, es la intención consciente de moverse [Desmurget y Sirigu 2012]. Los autores de una revisión relativamente reciente concluyen en base a la evidencia comportamental, clínica y electrofisiológica, que el lóbulo parietal inferior media la experiencia subjetiva temprana de "querer moverse". Esta intención de realizar un movimiento podría estar en la base de la diferencia encontrada en los sujetos sanos de nuestro estudio para la activación ante la visualización de estímulos alegres y tristes. Dado que se ha visto que los sujetos sanos tienden a imitar la expresión emocional facial observada en un tercero [Likowski y cols. 2012], que además se ha postulado que la risa (gesto observado en las imágenes de alegría de este estudio) es un fenómeno particularmente "contagioso" [Provine 2016], y que una de las instrucciones previas al ingreso al resonador para los participantes del estudio fue la de

intentar evitar cualquier tipo de movimiento. El hecho de que los estímulos alegres muestren una mayor activación, podría reflejar la mayor propensión de los sujetos para imitar (o "contagiarse" de) los movimientos faciales que lleven a expresiones de alegría, y la menor propensión a imitar dichos movimientos ante las expresiones de tristeza.

Si bien los resultados obtenidos en nuestro trabajo no indican una diferencia significativa en la activación del lóbulo parietal inferior en la comparación directa a nivel cuantitativo entre los sujetos sanos y los pacientes con esquizofrenia, el hecho de que en este grupo de pacientes no se haya objetivado la activación observada en los controles sanos habla de una probable disfunción en algún mecanismo en el que participa el lóbulo parietal inferior. Esta potencial disfunción iría en consonancia con un cuerpo de evidencia que brinda relevancia al papel que podría desempeñar dicha área en la fisiopatología de la esquizofrenia [Torrey 2007]. Incluso se ha utilizado al lóbulo parietal inferior derecho como un foco de intervención para la estimulación magnética transcraneal repetitiva en pacientes con esquizofrenia que padecen síntomas positivos del trastorno, para probar su efectividad mediante un ensayo piloto. Aunque por el momento no se logró una demostración de eficacia que avale su utilización en el ámbito clínico [Tikka y cols. 2017].

El precúneo derecho fue la siguiente área con mayor activación para la

comparación de estímulos alegres y tristes en los sujetos sanos (fig. 4.1). Este área mostró también mayor activación ante estímulos neutros que ante los tristes (fig. 4.6), lo que podría entenderse como una desactivación ante los estímulos tristes. Además, no mostró mayor activación ante estímulos alegres que ante los neutros (fig. 4.2). Por lo tanto, es adecuado suponer que la mayor activación ante estímulos alegres es en parte debida a la desactivación ante estímulos tristes. Sin embargo, fue más extensa la activación en la comparación alegre > triste que en la comparación neutro > triste, por lo que el resultado no parece ser adjudicable en su totalidad a la desactivación ante los estímulos tristes. Un área adyacente al precúneo (la corteza cingulada posterior) también mostró en nuestro estudio mayor activación suscitada por los estímulos alegres que por los tristes en sujetos sanos.

La región en la que se incluye al precúneo y la corteza cingulada posterior es la zona cerebral con mayor tasa metabólica durante el estado de reposo [Gusnard y Raichle 2001] y está incluida dentro de la denominada *red neuronal por defecto* [Cavanna y Trimble 2006] (*default mode network*, en inglés), la cual se encuentra activa cuando el cerebro no está realizando ninguna tarea en particular y se suele desactivar ante un procesamiento específico [Raichle 2015]. Se ha visto que la *red neuronal por defecto* se activa más cuando se suscitan procesos cognitivos internos, o sea cuando la atención tiene menor requerimiento para dirigirse hacia estímulos externos [Andrews-Hanna y cols. 2010]. Por otro lado, también se vio que los estímulos tristes requieren más

recursos atencionales para ser procesados, mientras que los estímulos alegres prácticamente no interfieren con los sistemas de la atención [Kong y cols. 2013]. Por consiguiente, una posible explicación para los resultados observados sería que la visualización de rostros con expresión triste ocasiona un aumento de la atención hacia el estímulo externo (por ende mayor desactivación de la *red neuronal por defecto*), mientras que la visualización de rostros con expresión alegre permitiría que los sujetos sanos den curso a procesos cognitivos internos relacionados con la ausencia de necesidad de focalizar en los estímulos externos (mayor activación de la *red neuronal por defecto*). Si los resultados en sujetos sanos se corresponden con ese hipotético aumento de la atención suscitado por los rostros con expresión triste, sería esperable observar en este grupo una mayor activación en el precúneo también al comparar la visualización de estímulos emocionalmente neutros contra la visualización de estímulos tristes. Esto fue de hecho así en nuestro estudio, tanto para sujeto sanos (fig. 4.4) como para pacientes con esquizofrenia (fig. 4.6).

Sin embargo, en nuestro estudio los pacientes con esquizofrenia no mostraron (en la comparación alegre > triste) un aumento en la activación del precúneo y otras áreas de la *red neuronal por defecto*, lo cual puede relacionarse con el hecho de que este tipo de pacientes tiene un procesamiento similarmente deficitario para la visualización de rostros con expresión emocional de ambas categorías, y que este déficit se relaciona con

alteraciones atencionales [Loughland y cols. 2002]. Por ende, la *red neuronal por defecto* en los pacientes con esquizofrenia podría estar igualmente inactivada ante estímulos alegres y tristes debido al incremento de la demanda atencional.

En la circunvolución postcentral derecha también se vio en nuestro estudio mayor activación en los sujetos sanos ante los estímulos alegres que ante los tristes (fig. 4.1). Además, fue la única área que mostró una diferencia significativa para la activación entre los sujetos sanos y los pacientes con esquizofrenia, también para el contraste entre estímulos alegres y tristes (fig. 4.7).

Las funciones sensoperceptivas de la circunvolución postcentral derecha y de la circunvolución precentral (que mostró un resultado similar en el grupo control de nuestro estudio, fig. 4.1), se han relacionado con la capacidad de reconocimiento de emociones faciales en sujetos sanos [Adolphs y cols. 2000]. Esto explicaría su activación diferencial ante la visualización de dos tipos distintos de expresiones emocionales. En relación a la diferencia entre controles sanos y pacientes con esquizofrenia, resulta interesante un trabajo en la literatura que reporta que la activación de la circunvolución postcentral suscitada por tareas de reconocimiento de emociones positivas y negativas en pacientes con esquizofrenia se incrementó luego de la aplicación de programas de entrenamiento cognitivo y cognitivo social diseñados para rehabilitar estas

funciones, frecuentemente afectadas en el contexto de la esquizofrenia. Si bien ese trabajo no encontró una diferencia significativa a nivel grupal entre los pacientes que recibieron la intervención y aquellos que no, el incremento de la activación en la circunvolución postcentral suscitada por tareas de reconocimiento de emociones positivas y negativas correlacionó con mejoras comportamentales en pruebas de procesamiento emocional [Hooker y cols. 2012]. Por ende, la hipofunción encontrada en los pacientes con esquizofrenia de nuestro estudio está en línea con la idea de un déficit cognitivo social rehabilitable que involucra al funcionamiento de la circunvolución postcentral derecha.

Algunas otras áreas también han mostrado una mayor activación en sujetos sanos ante estímulos alegres que ante los tristes (fig. 4.1), sin que se observe tal activación en pacientes con esquizofrenia. Estas áreas son: la circunvolución frontal media, que se ha visto involucrada en la fisiopatología de la anhedonia en pacientes con esquizofrenia y otros diagnósticos [Zhang y cols. 2016]; la circunvolución temporal superior, para cuyo tamaño se ha visto disminución en los pacientes con esquizofrenia [Matsumoto y cols. 2001] y sus hijos sanos [Rajarethinam y cols. 2004]; la ínsula, que se discutirá extensamente en el apartado referido al análisis por *regiones de interés*; el lóbulo parietal superior y la circunvolución temporal media.

Por otro lado, en los pacientes con esquizofrenia de nuestro estudio se

observó una mayor activación en la circunvolución frontal inferior izquierda ante los estímulos tristes en comparación con los alegres (fig. 4.5). Se ha reportado en un grupo de pacientes con esquizofrenia, que el funcionamiento alterado de la circunvolución frontal inferior en cuanto a su conectividad estuvo relacionado con la dificultad para el discernimiento entre el yo y el no yo, característico de los trastornos psicóticos [Backasch y cols. 2014]. También se han encontrado en estos pacientes disrupciones estructurales en la conectividad de la circunvolución frontal inferior izquierda [Ou y cols. 2016], las cuales podrían en nuestro estudio manifestarse como una disminución específica en la activación de este área ante la visualización de estímulos alegres. Esto explicarían en parte por qué se ha visto en la literatura que los pacientes con esquizofrenia tienen un mayor deterioro para el reconocimiento de estímulos alegres con respecto a los tristes [Tsoi y cols. 2008].

No hubo áreas de sustancia gris que hayan mostrado comparativamente mayor activación ante alguno de los estímulos emocionales que ante los estímulos neutros, ni en los sujetos sanos ni en los pacientes con esquizofrenia. Este hecho podría explicarse en parte por los aspectos técnicos mencionados al principio del capítulo con respecto al diseño del experimento, que no estuvo específicamente orientado a maximizar los hallazgos que pueden realizarse mediante la aplicación de las técnicas tradicionales de análisis de las imágenes obtenidas con fMRI. Además, hay un aspecto teórico con respecto al diseño del experimento que, en suma con lo anterior, puede contribuir también a explicar

estos resultados. Las instrucciones entregadas a los sujetos fueron las de simplemente observar los estímulos que se les mostraban, no debían realizar activamente ninguna tarea. Esto fue debido a que se decidió priorizar el estudio del procesamiento implícito de las expresiones emocionales en rostros ajenos, el cual tiene mucha mayor relación con la forma en que estos estímulos se procesan en la cotidianeidad. Un metaanálisis de estudios de fMRI mostró que en las comparaciones entre el procesamiento implícito y el explícito, este último se asoció con activaciones mucho más extensas, mientras que el utilizado en nuestro estudio (el implícito) mostró activaciones más acotadas [Fusar-Poli y cols. 2009].

A la inversa, lo que sí se objetivó en nuestro estudio fueron algunas activaciones más intensas en sujetos sanos ante el procesamiento de rostros con estímulos emocionalmente neutros en comparación tanto a los estímulos alegres (circunvolución temporal media, circunvolución angular, fig. 4.3), como tristes (circunvolución frontal media, lóbulo parietal superior, precúneo, circunvolución angular, circunvolución frontal superior, circunvolución temporal superior, fig. 4.4).

Sin puntualizar en cada una de las áreas, podrían plantearse a priori dos posibles interpretaciones para estos resultados. La primera explicación sería una genuina mayor activación de ciertas áreas asociadas con el procesamiento de estímulos emocionalmente neutros, esto podría deberse a una mayor

complejidad en el procesamiento ante la ausencia de signos claros en la expresión, lo cual implicaría una mayor activación de áreas relacionadas con este procesamiento más complejo. De hecho, el metaanálisis mencionado anteriormente [Fusar-Poli y cols. 2009] reporta activaciones que abarcan una mayor extensión para los estímulos neutros, tanto si se compara con alegres como en comparación con tristes. Por otro lado, hay reportes en la literatura que indican la existencia de desactivación de las *redes neuronales por defecto* ante el procesamiento de estímulos emocionales faciales, y que la misma es más prominente ante los estímulos tristes que ante los alegres [Sreenivas y cols. 2012]. Por lo tanto, otra posible interpretación para nuestros resultados es la de una mayor inactivación de este tipo de redes ante la visualización de estímulos emocionales en general, asociada con una mayor desactivación ante estímulos tristes en particular, al contrastar con los alegres.

Si lo antedicho fuese correcto, sería esperable encontrar en los sujetos sanos un gradiente de desactivación triste > alegre > neutro, lo que se reflejaría en un gradiente de activación neutro > alegre > triste. Esta idea es absolutamente compatible con los resultados obtenidos en nuestro estudio, dado que se observó globalmente mayor magnitud y extensión de activaciones ante estímulos neutros tanto en comparación con los estímulos alegres (fig. 4.2 y fig. 4.3) como tristes (fig. 4.4) y también se observó mayor magnitud de activación ante estímulos alegres en comparación con los tristes (fig. 4.1). Además, no se observaron áreas de sustancia gris con mayor activación para

estímulos tristes (en comparación con los alegres o neutros), ni con mayor activación ante estímulos alegres que neutros.

En los pacientes con esquizofrenia se ha descrito una *hiperdesactivación* de las *redes neuronales por defecto* ante determinadas tareas sencillas [Hahn y cols. 2016]. Esto explicaría por qué no se observó el gradiente propuesto para los sujetos sanos. Lo cual podría deberse a una mayor desactivación de *redes neuronales por defecto* ante la visualización de estímulos neutros en este grupo de pacientes.

5.2. Análisis multivariado de patrones

5.2.1. Análisis cerebral global

Inicialmente, son dignos de destacar algunos puntos generales de los resultados obtenidos, los cuales apoyan la utilización de la presente técnica novedosa para el estudio del procesamiento emocional en general, y particularmente para su estudio en pacientes que padecen psicosis.

Primero, a fin de considerar que la técnica es de utilidad para identificar *patrones de activación* capaces de diferenciar a los tipos de estímulos utilizados, sería esperable que en el agregado de las distintas dicotomías y las distintas cantidades de *vóxeles* seleccionados hubiese una proporción más elevada de clasificaciones por encima del azar, que por debajo del azar. Efectivamente, en nuestro estudio la totalidad de las pruebas estadísticas mostró a la tasa de aciertos por arriba del azar en todas las dicotomías, para cada una de las cantidades de *vóxeles* seleccionados y en ambos grupos de sujetos.

Además, sería esperable que los resultados no fueran explicados por el procesamiento para la diferenciación de estímulos en general. Efectivamente, nuestros resultados no mostraron correlación entre las tasas de acierto para la diferenciación de estímulos emocionales y las tasas de acierto para la diferenciación según género. Por ende, los hallazgos no se explican

meramente por diferencias en el procesamiento en general.

Por otro lado, entre las hipótesis de la presente tesis está que los pacientes con esquizofrenia procesan particularmente los estímulos emocionales de una forma deficitaria. Si esta herramienta fuese útil para objetivar dichos déficits, al comparar entre los grupos deberían encontrarse resultados estadísticamente significativos solamente en favor de los sujetos sanos para el procesamiento emocional (nunca en favor de los pacientes) y no deberían existir tales diferencias para otros procesamientos más simples. Todo esto fue confirmado por nuestros hallazgos: en la dicotomía de estímulos tristes vs. neutros se vieron resultados estadísticamente significativos en favor de los sujetos sanos, en ningún caso hubo resultados estadísticamente significativos en favor de los pacientes con esquizofrenia. Además, tampoco hubo ninguna diferencia significativa entre los grupos en cuanto a las tasas de acierto para la clasificación según género.

Por último, en este análisis exploratorio se utilizan varias cantidades distintas de *vóxeles* seleccionados (ver cap. 3.5.1.3. *Selección de características*) para probar el mismo concepto, es decir: el procesamiento cerebral global para la diferenciación de los estímulos contenidos en cada una de las dicotomías. Por eso es necesario tener una medida estadística general del concepto que se está probando, y no solamente de cada una de las cantidades específicas de *vóxeles* seleccionados. Al aplicar la corrección para

comparaciones múltiples [Holm 1979], la probabilidad general de encontrar en cada una de las dicotomía al menos un resultado falso positivo se mantiene en un nivel igual al que estaría si se llevara a cabo una sola prueba estadística. Por ende, los hallazgos de resultados estadísticamente significativos no solamente son informativos de lo que representa cada cantidad específica de *vóxeles* seleccionados, sino también del concepto que representa la *familia* de pruebas estadísticas aplicadas, en este caso: el procesamiento cerebral global en cada dicotomía. La misma idea se aplica, con la corrección para comparaciones múltiples, al contrastar estadísticamente los valores obtenidos en los pacientes con esquizofrenia y en los sujetos sanos. Se discutirán a continuación los resultados encontrados, teniendo en consideración las cuestiones técnicas mencionadas, que apoyan la utilidad de la presente herramienta metodológica.

En los sujetos sanos, para ambos estímulos emocionales se objetivaron *patrones de activación* capaces de diferenciar entre el estímulo emocional (alegre o triste) y el estímulo emocionalmente neutro, en la gran mayoría de las distintas cantidades de *vóxeles* seleccionados (todas con excepción de 200 y 400 *vóxeles* en la dicotomía alegres vs neutros, tabla 4.2). Esto habla de que, a nivel individual, los *patrones de activación* cerebral global para el procesamiento de estímulos tristes o alegres son diferenciables de los *patrones de activación* que se observan ante estímulos neutros. Los resultados estadísticamente significativos incluyeron todo el espectro de cantidades de

vóxeles seleccionados, desde los 25 vóxeles con mayor capacidad de discriminar los estímulos, hasta los 25600 vóxeles (lo que prácticamente representa a todo el cerebro). Podría pensarse que estos hallazgos capturan las características de un procesamiento cerebral que se lleva a cabo en diversos niveles, desde pequeños circuitos específicos, pasando por redes locales, hasta llegar a extendidos sistemas de procesamiento que involucren distintas áreas cerebrales. Esta es una idea que se incluye en la discusión de los subsiguientes análisis estadísticos (6.2.2. Análisis por *regiones de interés* y 6.2.3. Análisis hemisférico y de lateralización), los cuales brindan mayores evidencias al respecto de su validez.

Por otro lado, no se vieron en los sujetos sanos *patrones de activación* que diferenciaban entre los estímulos emocionales alegres y tristes. A priori, esto denota una disociación entre los resultados obtenidos mediante el *análisis multivariado de patrones* y el análisis tradicional univariado de las fMRI (fig. 4.1). Sin embargo tal disociación no refleja una inconsistencia, sino que por el contrario, reafirma que ambas herramientas de análisis aportan información complementaria [Jimura y Poldrack 2012], representando aspectos cualitativamente diferentes del procesamiento cerebral [Mur y cols. 2009; Coutanche 2013]. El análisis tradicional univariado es informativo de las diferencias en las medias de activación ante dos tipos de estímulo. Con esa técnica se promedian inicialmente las distintas repeticiones de cada estímulo dentro de un sujeto y luego se promedian los resultados entre los diferentes

sujetos. La variabilidad intra e interindividuo en ese caso es considerada de no interés. Por otro lado, el análisis multivariado que se aplicó en el presente trabajo clasifica cada repetición de cada estímulo en forma independiente, tomando en cuenta la variabilidad intrínseca dentro del sujeto. Además, establece *patrones de activación* para cada uno de los sujetos, sin asumir que tal activación debe estar igualmente localizada en todos los individuos.

Considerando las tres dicotomías, los resultados obtenidos en el *análisis multivariado de patrones* de los sujetos sanos potencian el planteo expuesto en el capítulo anterior (5.1) en base a los hallazgos del análisis tradicional univariado. Se había sugerido que el procesamiento de estímulos tristes genera una mayor desactivación de *redes neuronales por defecto* con respecto al procesamiento de estímulos alegres (lo que está documentado en la literatura [Sreenivas y cols. 2012]), y que a su vez el procesamiento de estímulos neutros se asociaría con una menor inactivación de este tipo de redes. Lo cual se postuló como un gradiente de desactivación de *redes neuronales por defecto*: triste > alegre > neutro.

En general, el grado de desactivación de este tipo de redes se asocia con el grado de activación de otras áreas y redes [Fox y cols. 2005]. Sin embargo, como se mencionó con anterioridad, la visualización de estímulos tristes suscita a la vez una mayor desactivación de redes neuronales por defecto [Sreenivas y cols. 2012] y una menor magnitud y extensión de las activaciones en

comparación con los estímulos alegres o neutros [Fusar-Poli y cols. 2009]. Esto indica que para el procesamiento de los estímulos tristes en particular, y probablemente de los estímulos emocionales en general, existiría una actividad subyacente que no puede ser explicada por la constatación de activaciones que se mantengan constantes en los diferentes sujetos evaluados, como intenta identificar el análisis tradicional univariado de la fMRI. Esta actividad subyacente podría ser dependiente de la variabilidad existente entre los distintos sujetos para el procesamiento de los estímulos emocionales. Para cuya identificación, el *análisis multivariado de patrones intrasujeto*, resulta de particular utilidad. De hecho, esta actividad subyacente ha sido constatada en nuestro estudio mediante el hallazgo de *patrones de activación* ante los estímulos emocionales que resultan diferenciables de los *patrones de activación* suscitados por los estímulos neutros.

Además, el postulado de un gradiente de desactivación para las *redes neuronales por defecto* (triste > alegre > neutro) es complementado y potenciado por estos hallazgos, dado que la máxima diferenciación existió entre los estímulos tristes y los neutros, y que los estímulos alegres también se diferenciaron de los neutros, aunque no de los tristes. Por ende, la contrapartida de la mayor desactivación de *redes neuronales por defecto* [Sreenivas y cols. 2012] podría ser la puesta en funcionamiento de mecanismos de procesamiento finos, identificables mediante el *análisis multivariado de patrones*, dado que no se observa un mayor aumento en la

actividad promediada en otras áreas cerebrales [Fusar-Poli y cols. 2009].

Por otro lado, los pacientes con esquizofrenia tuvieron un procesamiento deficitario con respecto a los controles, específicamente en la diferenciación de estímulos tristes y neutros (al tomar 400 y 800 *vóxeles*). Resulta interesante que la diferencia se dé particularmente para la cantidad de *vóxeles* (400) que la literatura ha reconocido como adecuada para distinguir correctamente a dos estímulos de diferentes tipos [Shinkareva y cols. 2011; Wang y cols. 2013], y para una cantidad similar de *vóxeles*. De todos modos, como se mencionó con anterioridad, gracias a la corrección por comparaciones múltiples, estos resultados también son de algún modo representativos de la diferenciación de estímulos tristes y neutros en general. Además, se vio que los *patrones de activación* en el grupo de pacientes no fueron adecuados para diferenciar entre estímulos alegres y neutros, en contraposición con lo que ocurrió en los controles sanos.

Como se mencionó en el capítulo anterior (5.1), en los pacientes con esquizofrenia se ha descrito una *hiperdesactivación* de las *redes neuronales por defecto* ante determinadas tareas sencillas [Hahn y cols. 2016], lo cual explicaría por qué en este grupo de pacientes no se observó el gradiente de desactivación propuesto para los sujetos sanos. Además, en una reciente revisión de estudios neurofuncionales, los autores han llegado a la conclusión de que los estímulos emocionalmente neutros no son percibidos como neutros

por los pacientes con esquizofrenia [Potvin y cols. 2015]. Esto podría ocasionar un procesamiento que dificulte su diferenciación con respecto a estímulos que efectivamente se asocian con una emoción. Los hallazgos de nuestro estudio para los pacientes con esquizofrenia apoyan esta idea, dado que en este grupo los *patrones de activación* asociados a estímulos alegres no se diferenciaron de los asociados a estímulos neutros, y que fue deficitaria la distinción entre estímulos tristes y neutros.

No obstante, las alteraciones observadas en los pacientes con esquizofrenia también se corresponden con los reportes de un déficit específico para la identificación de expresiones emocionales alegres, tristes y neutras [Silver y cols. 2009], aunque con la presente técnica se describen dos alteraciones distintas: la ausencia de diferenciación entre estímulos alegres y neutros, y la diferenciación deficitaria entre estímulos tristes y neutros.

5.2.2. Análisis por *regiones de interés*

En este análisis también es de necesario remarcar ciertos aspectos de los resultados obtenidos, que apoyan la utilización de la presente técnica novedosa para el estudio del procesamiento emocional en general, y de sus características particulares en el contexto de la esquizofrenia y las psicosis.

Primero, si la técnica no fuese de utilidad para identificar *patrones de activación* capaces de diferenciar a los tipos de estímulos utilizados, sería esperable ver en el agregado de las distintas dicotomías y las distintas *regiones de interés* aproximadamente un 50% de clasificaciones por arriba al azar y un 50% por debajo. Además, a nivel estadístico deberían verse también aproximadamente la misma proporción de clasificaciones significativamente superiores y significativamente inferiores al azar. Este no fue el caso en nuestro estudio, dando sustento a la utilidad de la técnica, ya que la gran mayoría de las tasas de acierto en los sujetos sanos estuvo numéricamente por arriba del azar. Solamente tres de las treinta y seis comparaciones mostraron valores por debajo del azar en este grupo (tabla 4.3). El número fue mayor en los pacientes con esquizofrenia, elevándose a diez de las treinta y seis comparaciones. Se recuerda que la distribución semialeatoria de los estímulos fue la misma para todos los sujetos, por lo cual la mayor proporción de valores por debajo del azar en el grupo de pacientes con esquizofrenia no puede ser fruto de la aleatorización, sino que solamente puede explicarse por tasas de aciertos

menores o más azarosas en este grupo. Es decir, por *patrones de activación* que tienen menos información para clasificar adecuadamente a los pares de estímulos, y por lo tanto no exhiben sistemáticamente valores superiores a los que se obtienen clasificando azarosamente a los mismos estímulos. Además, no hubo ninguna de las comparaciones que haya mostrado tasas de acierto significativamente por debajo del azar en ninguno de los dos grupos. En contraste, varias comparaciones tuvieron valores significativamente superiores al azar: catorce en sujetos sanos y seis en pacientes con esquizofrenia. Esto apoya la utilidad de la técnica, dado que si bien los valores numéricos tienen cierta variabilidad aleatoria, que se traduce en algunos resultados numéricamente inferiores al azar, las conclusiones estadísticas son mucho más robustas, y por eso no se observan valores inferiores al azar que sean estadísticamente significativos. Para concluir con los aspectos metodológicos, las comparaciones entre grupos arrojaron tres diferencias significativas (fig. 4.10, paneles a,g,h). En todas ellas los pacientes con esquizofrenia mostraron un desempeño inferior con respecto a los controles, apoyando la idea de que la técnica es adecuada para exponer algunos déficits en el procesamiento emocional que tiene este grupo de pacientes.

Pasando a los aspectos heurísticos, uno de los hallazgos más interesantes en este análisis fue el de la ínsula izquierda como la única de las estructuras estudiadas en la que se vio un *patrón de activación* capaz de diferenciar adecuadamente a los tres pares de estímulos estudiados en los controles

sanos, en conjunto con la ínsula derecha como la única otra de las regiones analizadas con un *patrón de activación* capaz de diferenciar adecuadamente a los estímulos emocionales (tanto alegres como tristes) de los neutros, también en el grupo de controles (tabla 4.3).

La ínsula es una porción cortical profunda, oculta por los opérculos de los lóbulos temporal, parietal y frontal, pero que no forma parte de ninguno de estos, sino que se describe como un lóbulo diferente de la corteza cerebral [Augustine 1985]. Se encuentra bidireccionalmente conectada con múltiples áreas corticales y subcorticales, entre estas últimas preponderan las conexiones con el tálamo, la amígdala y el putamen [Augustine 1985; Augustine 1996] (incluidas también como *regiones de interés* en este estudio). Está entre las primeras áreas en desarrollarse en el feto humano [Afif y cols. 2007] y cumple funciones perceptivas y motoras viscerales, de asociación motora y vestibulares, todas conservadas a lo largo de la evolución; además de ser una de las estructuras más frecuentemente activadas ante el desempeño de tareas cognitivas [Gasquoin 2014] y de tener, en el caso de la amígdala izquierda, probada participación en la función lingüística [Duffau y cols. 2001]. Una particularidad de esta región es la presencia de una población celular sumamente especializada (neuronas de Von Economo) que se encuentra con exclusividad en la corteza frontal/insular y cingulada anterior de los homínidos [Allman y cols. 2010], pero no existe en especies anteriores en la escala evolutiva. Son neuronas con conexiones hacia la sustancia blanca subyacente,

que probablemente sirvan para comunicarse con otras regiones cerebrales [Nimchinsky y cols. 1995]. Su morfología sugiere que podrían muestrear y retransmitir la salida de columnas de neuronas cercanas [Watson y cols. 2006]. A diferencia de las células piramidales vecinas, son sustancialmente más largas [Allman y cols. 2001] y poseen una dendrita basal única y prolongada de marcada simetría con su dendrita apical, lo que indica que este tipo neuronal podría estar comparando aferencias que llegan desde ambas dendritas [Watson y cols. 2006]. Por sus aferencias viscerales y la multiplicidad de sus conexiones, la ínsula es considerada como un centro integrador de las señales homeostáticas corporales primitivas [Craig 2003].

En cuanto a su participación en el procesamiento emocional, existe un cuerpo de evidencia que postula un rol específico de la ínsula como un sensor específico de emociones desagradables (asco, *disgust* en inglés) [Phillips y cols. 1997; Hennenlotter y cols. 2004]. Esta idea fue contrarrestada por un metaanálisis de estudios neuroimagenológicos sobre el procesamiento emocional, que no encontró evidencia para afirmar que esta estructura cerebral tuviese una especificidad funcional para alguna emoción en particular, sino que en base a los hallazgos, e invocando la *hipótesis del marcador somático* de António Damásio [Damasio 1996], sus autores concluyen que la corteza insular oficia de "*alarma interna*", dado que observaron que su actividad se incrementa en respuesta a todos los estímulos aversivos que evocan sensaciones somáticas/viscerales [Phan y cols. 2004].

Nuestras herramientas de análisis aportan información cualitativamente distinta a la disponible en la literatura previa, ya que estudian a nivel individual en cada sujeto, el *patrón de activación* interno de la ínsula en relación a diferentes estímulos emocionales. Los resultados obtenidos mediante nuestra metodología (tabla 4.3) no concuerdan con la idea de especificidad ni para el asco, ni para estímulos aversivos, sino que en los controles sanos de nuestro estudio la ínsula izquierda mostró un *patrón de activación* capaz de categorizar adecuadamente a todos los pares de estímulos estudiados, de diferentes clases emocionales (alegres vs. tristes, alegres vs. neutros, tristes vs. neutros); mientras que la ínsula derecha tuvo un *patrón de activación* capaz de diferenciar adecuadamente a los estímulos neutros de los estímulos emocionales (tanto alegres como tristes). Para ser concordantes con la idea de especificidad por el asco, ya que no se incluyeron estímulos de ese tipo en nuestro estudio, el *patrón de activación* de la ínsula no debería haber servido para diferenciar a ninguno de los pares de estímulos. Por otro lado, para ir en consonancia con la idea de la antes mencionada "*alarma interna de estímulos aversivos*", deberían haberse observado *patrones de activación* (a) capaces de diferenciar entre dos estímulos cuando uno es aversivo y el otro no, pero (b) incapaces de diferenciar entre dos estímulos aversivos, lo cual no se evaluó en nuestro estudio, y también (c) incapaces de diferenciar entre dos estímulos no aversivos. En nuestro estudio se cumplió el primer requerimiento (a), y que la amígdala izquierda diferenció estímulos tristes, tanto de los alegres como de

los neutros, mientras que fue inevaluable el punto (b), ya que los únicos estímulos de tipo aversivo serían los tristes. Sin embargo, el punto (c) quedó descartado, ya que el *patrón de activación* insular izquierdo diferenció a dos estímulos no aversivos: los alegres de los neutros.

No obstante, nuestros hallazgos (tabla 4.3) no van a contramano de toda la literatura, sino que están en línea con una de las hipótesis más difundidas respecto del rol de la corteza insular. Se ha propuesto que, partiendo de su función homeostática primitiva, mediante el desarrollo evolutivo específico de las neuronas de Von Economo, la ínsula se constituyó como el área donde se produce una integración que incluye a la actividad homeostática, ambiental, hedónica, motivacional, social y cognitiva, dando como resultado el sentimiento de un "*momento emocional global*", que representa el estado de un individuo en un instante de tiempo determinado [Craig 2009]. De hecho, el grupo de António Damásio reportó que la correlación entre el grado de sentimiento social/emocional y la actividad en la ínsula es independiente del estado visceral, pero se encuentra influenciado por aspectos culturales [Immordino-Yang y cols. 2014]. Estos hallazgos apoyan la idea de Craig (como se cita en el artículo) y no están completamente en línea con la teoría del propio Damásio, quien mediante la denominada *hipótesis del marcador somático*, había postulado que la toma de decisiones se encuentra guiada por el estado visceral somático [Damasio 1996]. Nuestros resultados también apoyan esta concepción en lo referido a que la ínsula izquierda es la única estructura estudiada cuyo *patrón*

de activación tiene la información suficiente como para categorizar adecuadamente a todos los pares de estímulos estudiados, todos de diferentes estados emocionales. Más aún si se considera el hecho de que, en nuestro grupo de sujetos sanos, la clasificación adecuada de los pares de estímulos en base al *patrón de activación* interno de la ínsula (tanto izquierda como derecha) en ningún caso estuvo acompañada por una clasificación adecuada de los mismos estímulos al tomar en cuenta la activación global de toda la estructura. Este último hecho apoya aún más la idea de Craig [Craig 2009] a través de una técnica cualitativamente diferente a las previamente aplicadas en la literatura, que adjudica mayor complejidad al funcionamiento interno de la ínsula, como una estructura capaz de identificar el "*momento emocional global*" que está experimentando un sujeto, y va en desmedro de considerarla un área de "alarma", que se activa en bloque para reconocer un tipo particular [Phillips y cols. 1997; Hennenlotter y cols. 2004] o una clase de estímulos [Phan y cols. 2004].

Por otro lado, en los *patrones de activación* insular de los pacientes con esquizofrenia se observaron algunas similitudes con lo visto en los sujetos sanos, y no se vieron diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre grupos (fig. 4.10, paneles e,f). Al igual que en los sujetos sanos (tabla 4.3), la ínsula izquierda del grupo de pacientes con esquizofrenia mostró *patrones de activación* capaces de diferenciar estímulos alegres de estímulos neutros y estímulos tristes de estímulos neutros, si bien (a diferencia

de los controles) para la categorización de estímulos alegres vs. tristes el patrón no fue significativamente superior al azar, aunque su significancia de $p=0,09$ no lleva a descartar que la clasificación pueda efectivamente ser superior al azar. Además, al igual que en los controles sanos, la ínsula derecha en el grupo de pacientes con esquizofrenia mostró un *patrón de activación* capaz de diferenciar entre estímulos alegres y neutros; pero en contraste con los controles, el *patrón de activación* en esta estructura no fue significativamente superior al azar para clasificar a estímulos tristes vs. neutros.

Por otro lado, en los pacientes con esquizofrenia existió un fenómeno distinto al observado en los controles sanos en cuanto a la relación entre las clasificaciones adecuadas de los pares de estímulos cuando se toma en cuenta el *patrón de activación* interno de la ínsula y cuando se toma en cuenta la activación global de toda la estructura: en la dicotomía alegres vs. neutros, en el grupo de pacientes se vio que la activación de toda la ínsula (tanto izquierda como derecha) tenía información suficiente para diferenciar entre estímulos alegres y neutros, y que además existió una correlación positiva entre las tasas de aciertos al utilizar el *patrón de activación* interno y al utilizar la activación global de la estructura, tanto en la derecha como en la izquierda. Esto podría indicar que, en los pacientes con esquizofrenia, la ínsula sí podría tener un funcionamiento en bloque, como el consignado por la idea de la "alarma" para reconocer un tipo particular o una clase de estímulos. Sin embargo tampoco este hallazgo está completamente en consonancia con el postulado de la

"alarma", dado que a diferencia de lo que plantea la literatura, en nuestro trabajo esa activación global no fue específica para el asco [Phillips y cols. 1997; Hennenlotter y cols. 2004] ni para los estímulos aversivos [Phan y cols. 2004], sino que se observó para la diferenciación de estímulos alegres y neutros.

Existen múltiples y variados reportes de alteraciones insulares en la esquizofrenia [Wylie y Tregellas 2010]. Metaanálisis relevantes han encontrado que la ínsula bilateralmente está entre las áreas con una consistente disminución en su materia gris en este grupo de pacientes ya desde el primer episodio de la enfermedad [Ellison-Wright y cols. 2008; Glahn y cols. 2008], y se han visto correlaciones entre la disminución en el volumen de materia gris insular y el grado de sintomatología positiva en estos trastornos [Crespo-Facorro y cols. 2000], aunque ese hallazgo no pudo ser replicado años más tarde por el mismo grupo [Crespo-Facorro y cols. 2010].

Como se describió anteriormente, la ínsula (junto a la corteza frontal adyacente y la corteza cingulada anterior) tiene la particularidad de contar con un grupo de neuronas especializadas, denominadas Neuronas de Von Economo, que podrían explicar la adquisición de funciones particulares por parte de esta estructura a lo largo de la evolución [Craig 2003]. Estas neuronas tienen una expresión aumentada del gen DISC1 (por *disrupted in schizophrenia*, en inglés) que guiaría la adquisición de la particular morfología que se observa

en ellas [Allman y cols. 2010], y cuya mutación confiere un aumento en el riesgo de padecer esquizofrenia [Millar y cols. 2000] (como lo indica el nombre del gen). Se ha postulado que las modificaciones evolutivas recientes en las Neuronas de Von Economo y el gen relacionado DISC1, podrían acarrear un aumento en la vulnerabilidad para padecer disfunciones que se manifiestan en diversos trastornos neuropsiquiátricos [Allman y cols. 2010]. Además, en estudios post-mortem de pacientes con esquizofrenia se ha visto en otras áreas cerebrales una reducción en la densidad de Neuronas de Von Economo [Brune y cols. 2010] y una mayor vulnerabilidad selectiva de este linaje neuronal para sufrir daño celular [Krause y cols. 2017]. Este fenómeno aún no se ha estudiado a nivel insular. Tanto esa neurodegeneración selectiva, como la disfunción específica en la neurogénesis asociada con las mutaciones en el gen DISC1, podrían ocasionar en los pacientes con esquizofrenia la disrupción de los mecanismos fisiológicos altamente evolucionados que se adjudica a las células de Von Economo en la ínsula [Craig 2009], ocasionando que esta estructura funcione de forma menos compleja en quienes padecen el trastorno. La falta de complejidad en el funcionamiento de la ínsula en pacientes con esquizofrenia explicaría nuestros hallazgos de resultados menos categóricos en este grupo al evaluar la capacidad de los *patrones de activación* insulares para diferenciar entre los distintos pares de estímulos emocionales. En este sentido se encuentra el hallazgo de que (a diferencia de los controles) el *patrón de activación* en la ínsula izquierda no distingue significativamente a los

estímulos alegres de los tristes, y en laínsula derecha no distingue significativamente entre estímulos tristes de neutros (tabla 4.3). También explicaría la asociación existente entre los resultados obtenidos al utilizar el patrón interno de activación insular y la activación global de toda la estructura, que se observa bilateralmente ante la diferenciación de estímulos alegres y neutros en los pacientes, y no ocurre en el grupo de controles. En conjunto, estos resultados hablarían de un funcionamiento más simple en los pacientes con esquizofrenia, con alguna funciones siendo desarrolladas mediante una activación en bloque (al estilo de la "alarma" [Hennenlotter y cols. 2004; Phillips y Seidman 2008]) en lugar de patrones más sutiles capaces de codificar el "*momento emocional global*" [Craig 2009].

Por otro lado, llevando el foco a la distinción entre tipos de estímulo y no centrándonos en ninguna *región de interés* en particular, también se obtuvieron resultados relevantes en cuanto a la diferenciación de estímulos tristes con respecto a los neutros. Esta fue la única dicotomía para la cual en los sujetos sanos todas las estructuras estudiadas (al menos en uno de los hemisferios) tuvieron un *patrón de activación* capaz de clasificar adecuadamente a los estímulos según la expresión emocional. Si bien esta especificidad para diferenciar estímulos tristes y neutros no había sido prevista, puede ser en parte la explicación para la aparente contradicción que existe en la literatura disponible entre la menor activación cerebral a nivel grupal en sujetos sanos ante el procesamiento de estímulos tristes, y la mayor exigencia que impone el

procesamiento de este tipo de estímulos.

Primero, para elaborar el *atlas funcional del procesamiento de rostros emocionales*, publicado por Paolo Fusar-Poli [Fusar-Poli y cols. 2009], se revisaron todos los trabajos disponibles al momento en los que se hubiese estudiado el procesamiento de rostros con expresión emocional mediante fMRI en sujetos sanos, incluyendo finalmente 105 estudios con una metodología relativamente homogénea. Este metaanálisis reporta que los estímulos tristes fueron, entre todas las expresiones faciales emocionales estudiadas, por lejos los que menos activación mostraron, con una extensión total de 1.240 mm³ en 3 áreas distintas; mientras que hubo 23.592 mm³ en 11 áreas para expresiones de miedo, 14.696 mm³ en 11 áreas para expresiones de enojo, 23.592 mm³ en 11 áreas para expresiones de miedo, 13.664 mm³ en 15 áreas para expresiones emocionalmente neutras, 9.936 mm³ en 10 áreas para expresiones de alegría, y 8.336 mm³ en 11 áreas para expresiones de asco. También los estímulos tristes fueron el tipo de estímulo emocional con menor cantidad de áreas y *vóxeles* activados en comparación con los estímulos neutros. Por último, en los contrastes directos entre diferentes tipos de estímulo emocional se encontraron áreas con mayor activación para estímulos con expresión de miedo y con expresión de alegría en comparación con estímulos tristes, pero en ningún caso se encontraron áreas con mayor activación para estímulos tristes que para otro tipo de estímulo emocional. Los resultados reportados en el metaanálisis además se vieron directamente reflejados en el análisis

tradicional univariado de fMRI de nuestro trabajo (fig. 4.9), en el cual también se vio que en los sujetos sanos los contrastes que compararon la activación suscitada en mayor medida por estímulos alegres que tristes y por estímulos neutros que tristes, fueron los dos contrastes con mayor extensión en las activaciones objetivadas. Mientras que no se encontraron en este grupo áreas de sustancia gris que se activaran comparativamente más ante estímulos tristes que ante ninguno de los otros dos tipo de estímulo.

Podría pensarse que la menor activación cerebral ante estímulos tristes implica un procesamiento más simple con respecto a los otros tipos de estímulos emocionales, sin embargo la literatura sugiere lo opuesto. Se ha reportado en grupos de sujetos sanos un rendimiento inferior para el reconocimiento de rostros con expresión triste, con respecto a la expresión alegre [Matallana y cols. 2016]. Además, se ha visto que el procesamiento de expresiones faciales tristes requiere destinar más recursos atencionales que el reconocimiento de estímulos alegres [Gupta y Srinivasan 2015]. Esto tiene un correlato en la mayor desactivación de las redes neuronales por defecto, las que se activan cuando no se está realizando ninguna tarea concreta [Sreenivas y cols. 2012], y cuya actividad muestra una correlación negativa con la activación de redes neuronales relacionadas con tareas específicas [Fox y cols. 2005]. Entonces, el hecho de que el procesamiento de los estímulos tristes implique mayor dificultad, parece contraponerse a la observación de activaciones menos extensas ante este tipo de estímulos emocionales [Fusar-

Poli y cols. 2009]. Sin embargo, dado que el desempeño en tareas simples muestra a nivel grupal un efecto techo con menor variabilidad [Idrovo y cols. 2012] y que la variabilidad interindividual en estudios de fMRI se relaciona con la complejidad de la tarea [Fauth-Buhler y cols. 2012], la menor activación grupal ante la visualización de estímulos tristes bien podría reflejar diferencias interindividuales (variabilidad) en el procesamiento de los mismos. Estas diferencias interindividuales se manifestarían mediante activaciones cerebrales que no resultan homogéneas a nivel grupal, y por eso no alcanzan umbrales de significación estadística en el agregado de los distintos sujetos.

En este punto, las herramientas desarrolladas y aplicadas en el presente trabajo de tesis tienen la posibilidad de ofrecer una mejora cualitativa al estudio de los procesos cerebrales. Su principal aporte está dado por el hecho de que no se orientan hacia la detección de activaciones homogéneas entre los diferentes sujetos, como lo hace el análisis tradicional univariado de la fMRI, sino que estudian el *patrón de activación* particular dentro de cada sujeto. Es por eso que este tipo particular de análisis puede poner de manifiesto la participación de determinadas estructuras cerebrales en ciertos procesos de un modo más sofisticado que la mera activación global de gran parte de la estructura en la mayoría de los sujetos, y no impone el supuesto de que dicha activación se mantiene consistentemente entre los distintos sujetos, o incluso, que se mantiene constante para un mismo sujeto. En el caso puntual de nuestro trabajo, la constatación en todas las estructuras estudiadas (en cuatro

de ellas bilateralmente y en dos unilateralmente) de un *patrón de activación* significativo para la diferenciación entre estímulos tristes y neutros parece ser el reflejo de un procesamiento más complejo a nivel individual para los estímulos tristes, que se asocia con mayor variabilidad interindividual, y por ende, explica la llamativa menor activación ante estímulos tristes que se reporta para el agregado grupal de sujetos sanos [Fusar-Poli y cols. 2009].

Además, la amígdala derecha se encuentra entre las únicas dos *regiones de interés* estudiadas cuyo *patrón de activación* no diferenció adecuadamente a los estímulos tristes de los neutros en los sujetos sanos. Esta región es también una de las dos únicas áreas de todo el cerebro que se activan diferencialmente ante estímulos tristes y neutros a nivel grupal según el *atlas funcional del procesamiento de rostros emocionales* [Fusar-Poli y cols. 2009]. Esta particularidad impresiona dar cuenta de la disociación entre las activaciones regionales consistentes entre los distintos sujetos y los *patrones de activación* más finos que se pueden objetivar a nivel individual mediante técnicas multivariadas.

En los pacientes con esquizofrenia no se replicaron los resultados vistos en los sujetos sanos en lo referido a la dicotomía de estímulos tristes y neutros. De hecho, en este grupo hubo una sola *región de interés* con un *patrón de activación* que pudo diferenciar entre estos dos tipos de estímulos, la previamente mencionada ínsula izquierda (tabla 4.3). Este fenómeno

concuerta con reportes que indican que los pacientes tienden a atribuir tristeza a la expresión facial significativamente más que los controles cuanto menos evidente resulta la expresión facial [Tsoi y cols. 2008; Huang y cols. 2011]. En nuestro estudio, esto podría traducirse en un déficit particular de los *patrones de activación* de la mayoría de las *regiones de interés* para identificar estímulos tristes con respecto a neutros, ya que los estímulos neutros serían procesados de forma equiparable a los estímulos tristes en este grupo de pacientes. La falta de resultados significativos en casi todas las áreas estudiadas indicaría una disfunción en el complejo procesamiento a nivel individual para la diferenciación de estímulos tristes y neutros, que se discutió previamente en este capítulo.

No obstante, la única *región de interés* para la que se vieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de sujetos sanos y el de pacientes con esquizofrenia en la diferenciación de estímulos tristes y neutros, fue la amígdala izquierda (fig. 4.10, panel a).

La disfunción amigdalina en pacientes con esquizofrenia se encuentra ampliamente documentada, tanto ante la identificación de emociones en general [Wolf y cols. 2015], como de tristeza en particular [Schneider y cols. 1998]. Sin embargo existen divergencias en cuanto a si esta estructura tiene una actividad disminuida o una hiperactividad ante las tareas de procesamiento emocional [Morris y cols. 2009]. Por otro lado, en dos metaanálisis volumétricos,

la amígdala ha resultado una de las áreas con mayor atrofia en pacientes con esquizofrenia [Wright y cols. 2000], particularmente la amígdala izquierda en relación con la cronicidad de la enfermedad [Hulshoff Pol y cols. 2001]. Esto, sumado al interesante hallazgo de que el reconocimiento de las expresiones emocionales tristes tiene una correlación directa con el tamaño de la amígdala izquierda en pacientes con esquizofrenia [Namiki y cols. 2007], hacen plausible que el déficit en la diferenciación de estímulos tristes y neutros que muestra el *patrón de activación* de la amígdala izquierda en los pacientes con esquizofrenia de nuestro estudio, sea el correlato de un proceso atrófico crónico.

En el otro extremo de este proceso atrófico se encontrarían los procesos compensatorios mediante los cuales una estructura puede aumentar su tamaño en relación a un trastorno en particular. Ese es el caso del globo pálido, que en los mismos metaanálisis volumétricos se objetivó como el área con mayor incremento de tamaño en los pacientes con esquizofrenia con respecto a los controles sanos [Wright y cols. 2000; Hulshoff Pol y cols. 2001], y cuya hipertrofia y activación en exceso se relacionan con la gravedad de la sintomatología en pacientes con esquizofrenia [Galeno y cols. 2004; Spinks y cols. 2005]. En nuestro estudio, el globo pálido fue la única otra *región de interés* que mostró una diferencia estadísticamente significativa entre controles y pacientes para la diferenciación de estímulos emocionales. En este caso fue bilateralmente para la dicotomía de estímulos tristes y alegres (fig. 4.10,

paneles g,h).

Por ende, las únicas dos *regiones de interés* que mostraron un déficit significativo para la diferenciación de estímulos emocionales en los pacientes con esquizofrenia en nuestro trabajo (amígdala izquierda y globo pálido bilateral) son las estructuras que se ubican en los extremos de mayor atrofia y mayor hipertrofia en pacientes que padecen el trastorno [Wright y cols. 2000; Hulshoff Pol y cols. 2001]. Para el globo pálido se cree que el aumento de su actividad está en relación con la gravedad de la sintomatología [Galeno y cols. 2004], mientras que para la amígdala los resultados son divergentes en un exceso y una disminución de su actividad en la esquizofrenia [Morris y cols. 2009]. Dado que obtuvimos como resultado déficits en ambas estructuras, estos hallazgos siguen proporcionando evidencia de que la técnica desarrollada en el presente trabajo podría ser capaz de objetivar disfunciones que exceden a la mera disminución o aumento de la activación global de toda un áreas, capturando aspectos más sutiles del funcionamiento de las estructuras cerebrales.

5.2.3. Análisis hemisférico y de lateralización

Las alteraciones en la lateralización de las funciones cerebrales son marcas neurobiológicas para las que se ha observado una consistente asociación con la presencia de esquizofrenia desde hace tiempo a esta parte [Schweitzer y cols. 1978; Ocklenburg y cols. 2015]. Resulta de interés su estudio, ya que se ha visto que las alteraciones en la lateralización de los procesos cerebrales se relacionan con sintomatología, como el aplanamiento afectivo [Berenbaum y cols. 2008]. Particularmente, nuestro grupo ha observado previamente alteraciones en la lateralización hemisférica del procesamiento emocional en pacientes con este tipo de psicosis [Drucaroff y cols. 2016].

Al igual que en los capítulos anteriores, es necesario remarcar inicialmente los puntos que apoyan la utilización de la presente técnica novedosa para el estudio del procesamiento emocional en general, y de las características particulares en el contexto de la esquizofrenia y las psicosis. En este caso, si la técnica no fuese de utilidad para identificar *patrones de activación* capaces de diferenciar a los tipos de estímulos utilizados, sería esperable ver en el agregado de las distintas dicotomías y los dos hemisferios aproximadamente un 50% de clasificaciones por arriba al azar y un 50% por debajo. Además, a nivel estadístico deberían verse también aproximadamente la misma proporción de clasificaciones significativamente superiores y significativamente

inferiores al azar. Esto no fue así en los sujetos sanos, en quienes la totalidad de las comparaciones mostraron tasas de acierto por encima del azar (tabla 4.4), siendo dos de ellas estadísticamente significativas (las de la dicotomía triste vs. neutro). Sin embargo, en los pacientes con esquizofrenia, tres de las seis comparaciones tuvieron tasas numéricamente por debajo del azar. Ninguna de las comparaciones arrojó resultados estadísticamente significativos. Todo lo cual, para el grupo de pacientes, cumple con lo postulado anteriormente: 50% de clasificaciones por debajo del azar y la misma proporción de resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, esto se observó exclusivamente en el grupo de pacientes con esquizofrenia, y en el grupo de controles sanos los resultados fueron bien distintos. Por lo tanto, estos hallazgos no hablan en contra de la utilidad de la técnica, sino que por el contrario, exponen ciertas alteraciones en el procesamiento de los estímulos emocionales que se dan en los pacientes con esquizofrenia. Dado que la distribución semialeatoria de los estímulos fue la misma para todos los sujetos, la mayor proporción de valores por debajo del azar en el grupo de pacientes con esquizofrenia no puede ser debido a la aleatorización, sino que solo podría explicarse por tasas de aciertos menores o más azarosas en este grupo. Es decir, por *patrones de activación* que tienen menos información para clasificar adecuadamente a los pares de estímulos, y por lo tanto no exhiben sistemáticamente valores superiores a los que se obtienen clasificando azarosamente a los mismos estímulos. Además, las comparaciones entre

grupos arrojaron diferencias significativas en los dos hemisferios para la dicotomía triste vs. neutro (fig. 4.11). En ambos casos los pacientes con esquizofrenia mostraron un desempeño inferior con respecto a los controles, dando aún más sustento a la idea de que la técnica es adecuada para exponer algunos déficits en el procesamiento emocional que tiene este grupo de pacientes.

Se destaca, en consonancia con lo discutido en el capítulo anterior (5.2.1. Análisis cerebral global), que la diferenciación entre estímulos tristes y neutros fue la única dicotomía para la cual en los sujetos sanos existieron bilateralmente *patrones de activación* capaces de distinguir adecuadamente a los estímulos según la expresión emocional (tabla 4.4). Además, para esta dicotomía se objetivaron disfunciones en los pacientes con esquizofrenia (fig. 4.11), dado que las tasas de acierto fueron significativamente inferiores que para los controles.

Parte de la discusión previa giró en torno a la aparente contradicción que existe en la literatura entre la activación ante estímulos tristes (que es de menor extensión que para otras emociones) [Fusar-Poli y cols. 2009] y la mayor inactivación de *redes neuronales por defecto* [Sreenivas y cols. 2012]. Este tipo de redes se inactiva ante la realización de tareas específicas [Fox y cols. 2005]. En el caso del procesamiento de estímulos tristes tiene como correlato la mayor dificultad para ser identificados, en comparación con otros tipos de

estímulos emocionales [Matallana y cols. 2016], y el requerimiento de más recursos atencionales [Gupta y Srinivasan 2015]. Se mencionó que la menor activación grupal ante la visualización de estímulos tristes podría relacionarse con diferencias interindividuales en el procesamiento de este tipo de estímulos, dado que la variabilidad interindividual en estudios de fMRI se asocia con la complejidad de la tarea [Fauth-Buhler y cols. 2012], y que los resultados obtenidos en el *análisis multivariado de patrones de activación por región de interés* apoyaron la idea de un procesamiento más complejo a nivel individual para los estímulos tristes, que explica esta mayor variabilidad interindividual.

Los resultados obtenidos en el presente análisis aportan más evidencia en la misma línea (tabla 4.4), con la riqueza de hacerlo a partir de un enfoque metodológico distinto. En esta sección no se evaluó el procesamiento de estímulos realizado en cada *región de interés*, sino que se tomó integralmente a cada estructura como parte de un sistema hemisférico, y se estudió cómo se procesan los estímulos en todo el conjunto formado por las estructuras en cuestión: amígdala, hipocampo, ínsula, globo pálido, putamen y tálamo. Así, se vio que el procesamiento más complejo a nivel individual para la diferenciación de los estímulos tristes con respecto a los neutros, no solo ocurre internamente en cada una de esas estructuras, sino también en el sistema global que integran todas ellas.

Además, existió una diferencia significativa en desmedro de los pacientes

con esquizofrenia para las tasas de acierto de cada hemisferio en la diferenciación de estímulos tristes y neutros (fig. 4.11). Como se discutió en el capítulo anterior (5.2.1. Análisis cerebral global), los pacientes con esquizofrenia tienden a atribuir tristeza a la expresión facial significativamente más que los controles cuanto menos evidente resulta dicha expresión [Tsoi y cols. 2008; Huang y cols. 2011]. Lo cual en nuestro estudio podría reflejarse en un déficit en los *patrones de activación* hemisféricos para identificar estímulos tristes con respecto a neutros, ya que los estímulos neutros serían procesados de forma equiparable a los estímulos tristes en este grupo de pacientes. El hecho de que en el grupo de pacientes haya habido tasas de aciertos significativamente por debajo de los controles, pone de manifiesto la disfunción que existe a nivel de la red cerebral encargada de procesar las emociones, particularmente para la diferenciación de estímulos tristes y neutros.

Por otro lado, según nuestro conocimiento, solo se han publicado al momento seis trabajos que evaluaran formalmente la lateralización cerebral mediante técnicas de análisis multivariado de patrones en neuroimágenes funcionales [McGettigan y cols. 2012; Fairhall y Caramazza 2013; Evans y cols. 2014; Arsenault y Buchsbaum 2015; Nichols y cols. 2016; Fischer-Baum y cols. 2017]. Sin embargo, en todos ellos los sujetos incluidos fueron exclusivamente individuos sin trastorno mental alguno y en ninguna publicación se investigó la lateralización específicamente para el procesamiento emocional. Por lo que los resultados obtenidos por nosotros, al calcular un índice de lateralidad basado

en los resultados del *análisis multivariado de patrones*, aportan datos novedosos con un enfoque distinto al que consta en la literatura, para el estudio del procesamiento emocional en las psicosis.

En los sujetos sanos se observó una lateralización a derecha en el sistema de procesamiento a la hora de diferenciar estímulos alegres de neutros (fig. 4.12). Para la distinción de los estímulos en las otras dos dicotomías no se vio una lateralización significativa hacia un hemisferio en particular. En los pacientes con esquizofrenia no hubo lateralización significativa para ninguna de las tres dicotomías.

El estudio de la lateralización del procesamiento emocional puede aportar datos para la comprensión fisiopatológica de las afecciones del comportamiento que se manifiestan con alteraciones en la cognición social/emocional, como lo son las psicosis. Su estudio está signado por dos teorías excluyentes. La primera de ellas es la teoría del hemisferio derecho [Smith y Bulman-Fleming 2005], que se basa en las investigaciones que han sugerido un rol preponderantemente de este hemisferio en el procesamiento emocional [Borod y cols. 1988]. Parte de su sustento viene de trabajos con experimentos que no utilizaron neuroimágenes, que han reportado una disrupción hemisférica específica en pacientes con esquizofrenia [David y Cutting 1990; Borod y cols. 1993; Kucharska-Pietura y cols. 2002]. La restante es la teoría de la valencia [Heilman 1997], que se basa en algunas evidencias

sobre un rol preponderante del hemisferio izquierdo en la percepción de emociones alegres y del hemisferio derecho en la percepción de emociones tristes [Reuter-Lorenz y Davidson 1981].

En nuestro estudio, el índice de lateralidad arrojó un resultado compatible con la teoría del hemisferio derecho en los controles sanos: una lateralización a derecha para los *patrones de activación* a la hora de diferenciar estímulos alegres de estímulos neutros; sumado a los hallazgos previamente mencionados de *patrones de activación hemisférico* capaces de diferenciar estímulos emocionales (tanto alegres como tristes) de estímulos neutros en el hemisferio derecho.

Sin embargo, continuando con los controles sanos, también hubo resultados que no están en consonancia con ninguna de las dos teorías. La diferenciación entre estímulos tristes y neutros no estuvo lateralizada a derecha (discordante con la teoría del hemisferio derecho), y el hemisferio izquierdo tuvo *patrones de activación* capaces de diferenciar estímulos en esa dicotomía (discordante con la teoría de la valencia). Además, en oposición a ambas teorías, tampoco se objetivó lateralización para la distinción entre los dos tipos de estímulo emocionales (alegre vs. triste), y no se encontraron resultados estadísticamente significativos para ningún hemisferio en esta dicotomía. Estos hallazgos, que se suman a la ínsula izquierda como la única área que diferenció entre estímulos alegres y tristes (ver capítulo 5.2.2), plantean un

interrogante al respecto de la función del hemisferio izquierdo en el procesamiento de los estímulos emocionales en general, y de los estímulos tristes en particular.

En conjunto, los resultados obtenidos van en línea con investigaciones previas de nuestro grupo y de otros, las cuales por no encontrar claros fundamentos para una u otra teoría, postulan un funcionamiento menos estereotipado [Smith y Bulman-Fleming 2005; Costanzo y cols. 2015], que puede integrar aspectos de ambas hipótesis de la lateralización del procesamiento emocional [Thomas y cols. 2014]. Nuestros hallazgos son particularmente concordantes con un trabajo que, utilizando fMRI, objetivó en un grupo de sujetos sanos un procesamiento lateralizado a derecha para los estímulos alegres y bilateral para los tristes [Killgore y Yurgelun-Todd 2007].

Por último, en los pacientes con esquizofrenia se ha demostrado una reducción en la lateralización habitual de las funciones cerebrales en general [Oertel y cols. 2010; Ocklenburg y cols. 2015] y se ha sugerido por estudios comportamentales que esta falta de lateralización también se da en el procesamiento emocional [David y Cutting 1990; Borod y cols. 1993; Kucharska-Pietura y cols. 2002]. Recientemente nuestro equipo reportó alteraciones en la lateralización del procesamiento emocional cerebral en otro grupo de pacientes con esquizofrenia, estudiados mediante fMRI [Drucaroff y cols. 2016]. En el presente trabajo de tesis observamos que en los pacientes

con esquizofrenia no existió la lateralización a derecha que se vio en los controles para la diferenciación de los estímulos alegres y tristes, y que además el índice de lateralización para dicha dicotomía en los pacientes fue significativamente menor al de los controles. Esto refuerza la hipótesis de que la esquizofrenia se asocia con una disfunción en la especialización hemisférica, que incluye al procesamiento cerebral de los estímulos emocionales, y que podría ser parte de los procesos fisiopatológicos que influyen la expresión sintomática de alteraciones en la cognición social [Drucaroff y cols. 2016].

5.2.4. Análisis intersujeto

Como resultado general, el *análisis multivariado de patrones* intersujeto mostró en todos los casos *patrones de activación* más identificables en sujetos sanos que en pacientes con esquizofrenia. Esto habla de que el procesamiento de las expresiones emocionales faciales se realiza de un modo más homogéneo y generalizable entre los distintos individuos sanos y más heterogéneo en los pacientes con esquizofrenia.

El fenómeno observado es más prominente para los *patrones de activación* ante estímulos tristes, no solo porque para este tipo de estímulos se vio mayor diferencia entre sujetos sanos y pacientes con esquizofrenia, sino también porque, con respecto a los otros tipos de estímulo, se vieron tasas de acierto más elevadas dentro del grupo de sujetos sanos (fig. 4.13).

A priori, esto parecería contradecir lo que se discutió en capítulos anteriores respecto de que la mayor variabilidad interindividual en el procesamiento de los estímulos tristes en los sujetos sanos sería la explicación por la cual las herramientas utilizadas en esta tesis son particularmente efectivas para la identificación de diferencias en el procesamiento de estímulos tristes y neutros. Sin embargo, el hallazgo de *patrones de activación* compartidos entre los diferentes sujetos sanos no invalida la posibilidad de que haya una amplia variabilidad entre los individuos de este grupo. En una publicación que utilizó técnicas similares, se ha visto que no necesariamente

debe existir una coincidencia entre la codificación neuronal individual y la que se generaliza a nivel grupal [Clithero y cols. 2011]. Por ende, nuestros resultados brindan información complementaria que apunta hacia la posibilidad de que se requiera cierto modo estable y homologable a nivel grupal para el procesamiento de los estímulos emocionales, que sirva como marco para que la amplia variabilidad interindividual no impida a cada sujeto desempeñar la tarea en forma adecuada.

Para los sujetos incluidos en el grupo de pacientes con esquizofrenia, la clasificación adecuada ronda el 50% (el valor que se obtendría por azar). Esto indica que no existen *patrones de activación* en este grupo que sean generalizables, al menos para el conjunto de *regiones de interés* estudiadas. Lo cual, al ser interpretado en conjunto con los déficits objetivados en los capítulos anteriores, apoya la idea de que se necesitaría cierto marco reproducible de procesamiento para que el individuo pueda desempeñar adecuadamente la tarea.

No obstante, existe otra explicación posible para la ausencia de *patrones de activación* generalizables en los pacientes con esquizofrenia: por ser una herramienta de aplicación grupal, los resultados del *análisis multivariado de patrones* intersujeto también son susceptibles de estar influidos por la heterogeneidad de los cuadros sintomáticos que se engloban dentro de lo que se conoce como esquizofrenia. Este problema remite a la discusión vigente

sobre cómo se definen las psicosis [Burgoyne 2008] y la esquizofrenia, en relación a la falta de marcadores biológicos aceptados [Owen y cols. 2016]. Desde ya, es una limitación compartida con las técnicas tradicionales de análisis de las neuroimágenes. Sin embargo, el *análisis multivariado de patrones* intersujeto tiene como ventaja la potencialidad de identificar dentro del grupo de pacientes con esquizofrenia a distintos subgrupos de sujetos con patrones de activación más similares entre sí. De hecho, existen reportes de algunos trabajos que han comenzado a lograr esto [Bleich-Cohen y cols. 2014]. Por ende, si se continúa el perfeccionamiento de este tipo de modalidades de análisis, sus resultados podrían servir como uno de los sustentos empíricos para las definiciones futuras de los trastornos en salud mental.

6. Conclusiones

En cuanto a las hipótesis generales, por un lado, se objetivaron una serie de diferencias en el procesamiento cerebral de los estímulos entre el grupo de sujetos sanos y el de pacientes con esquizofrenia. Casi en la totalidad de ellas hubo resultados más pobres en los pacientes. Esto confirma la hipótesis (a) de que los pacientes con esquizofrenia procesan a nivel cerebral los estímulos emocionales de una forma deficitaria. Por otro lado, el hecho de haber podido alcanzar estos resultados mediante las herramientas desarrolladas en la presente tesis, confirma que (b) las técnicas de *análisis multivariado de patrones* en fMRI son útiles para estudiar el procesamiento emocional en pacientes con psicosis.

En lo referido a las hipótesis específicas, la mayoría de ellas se constató, aunque no para todas las dicotomías de estímulos evaluadas (o clases de estímulos en el caso del análisis intersujeto) y no necesariamente en todos los ítems de cada análisis. A continuación se condensan los resultados obtenidos según las cinco hipótesis específicas planteadas.

Se vio para la hipótesis 1 que efectivamente en sujetos sanos los *patrones de activación* cerebral global diferenciaron a los estímulos de distintas categorías emocionales (1a). Esto fue cierto para la distinción de los estímulos emocionalmente neutros con respecto, por un lado a los alegres, y por el otro, a

los tristes. Sin embargo, no fue el caso para la diferenciación entre estímulos alegres y tristes. Además, también se constató que en los pacientes con esquizofrenia los *patrones de activación* cerebral global no diferenciaron a los estímulos de distintas categorías emocionales, y en el caso en que lo hicieron (triste vs. neutro) esta distinción fue deficitaria en comparación con los controles (1b).

Para la hipótesis 2, se vio que en sujetos sanos los *patrones de activación* internos de varias de las *regiones de interés* estudiadas diferenciaron a los estímulos de distintas categorías emocionales (2a). En este grupo, la ínsula izquierda fue la única estructura cuyo *patrón de activación* diferenció a todas las dicotomías de estímulos, mientras que (al menos unilateralmente) los *patrones de activación* de todas las estructuras estudiadas diferenciaron a los estímulos tristes de los neutros. En los pacientes con esquizofrenia hubo una cantidad mucho menor de estructuras que diferenciaron a los estímulos de distintas categorías emocionales (2b), particularmente en cuanto a la diferenciación de estímulos tristes y neutros. Por otro lado, tanto en la amígdala izquierda (para triste vs. neutro) como en el globo pálido bilateralmente (para alegre vs. triste) los *patrones de activación* del grupo de pacientes con esquizofrenia diferenciaron a los estímulos de forma deficitaria (2b).

En cuanto a la hipótesis 3, se constató en sujetos sanos que los *patrones de activación* del hemisferio izquierdo (para triste vs. neutro) y del hemisferio

derecho (para triste vs. neutro y alegre vs. neutro) diferenciaron a los estímulos de las distintas categorías emocionales (3a). Mientras que los *patrones de activación* para el conjunto de las *regiones de interés* estudiadas en cada hemisferio en los pacientes con esquizofrenia no diferenciaron a los estímulos de distintas categorías emocionales en ninguna dicotomía, además de que se observó un déficit con respecto a los sujetos sanos en ambos hemisferios para la diferenciación entre estímulos tristes y neutros (3b).

Para la hipótesis 4, en sujetos sanos existió una lateralización hemisférica funcional (a derecha) de los *patrones de activación* para el conjunto de las *regiones de interés* estudiadas en la diferenciación de estímulos alegres y neutros (4a), sin embargo no se vio lateralización en las otras dicotomías. Por otro lado, en pacientes con esquizofrenia, efectivamente no existió lateralización hemisférica funcional de los *patrones de activación* para el conjunto de las *regiones de interés* estudiadas en la diferenciación de ninguna dicotomía de estímulos emocionales (4b), además de que se vio una disminución significativa en la lateralización para la diferenciación de estímulos alegres y neutros (4b).

Por último, en cuanto a la hipótesis 5, en sujetos sanos se vio que a nivel grupal los *patrones de activación* (preponderantemente ante los estímulos tristes) para el conjunto de las *regiones de interés* estudiadas, fueron generalizables. Por lo que permitieron identificar a los sujetos sanos en

proporciones superiores al azar (5a). Mientras que en pacientes con esquizofrenia, a nivel grupal los *patrones de activación* para el conjunto de las *regiones de interés* estudiadas fueron menos generalizables, incluso estando en casi la totalidad de los casos por debajo del azar la identificación de los pacientes con esquizofrenia (5b).

Resumiendo, en los sujetos sanos no hubo ningún resultado significativo para la diferenciación entre estímulos alegres y tristes en ninguna de las modalidades de análisis (con la sola excepción de los *patrones de activación* en la ínsula izquierda, que se expondrá con más detalle en párrafos posteriores).

Otro fue el caso, en el mismo grupo de sujetos sanos, para la distinción de estímulos alegres o tristes con respecto a los emocionalmente neutros. En cuando a la dicotomía de alegres vs. neutros: los *patrones de activación* de casi todas las cantidades de *vóxeles* usados en el análisis cerebral global diferenciaron significativamente a los estímulo (ubicándose todos sus p valores entre 0,06 y 0,01). Asimismo, los *patrones de activación* hemisféricos para el conjunto de las *regiones de interés* distinguieron entre los estímulos solamente en el hemisferio derecho, mostrándose además efectivamente una lateralización hacia dicho hemisferio.

En contraposición, en los pacientes con esquizofrenia los *patrones de activación* para la diferenciación de estímulos alegres y neutros fueron no

significativos, tanto en el análisis cerebral global, como para el conjunto de las *regiones de interés* en ambos hemisferios. Además, no se observó una lateralización, y en la comparación directa los valores del índice de lateralidad fueron significativamente menores a los de los controles.

Por otro lado, para la dicotomía triste vs. neutro en los controles, los *patrones de activación* para todas las cantidades de *vóxeles* usadas en el análisis cerebral global diferenciaron significativamente a los dos tipos de estímulo (con valores de significancia más pronunciados, todos $p < 0,005$). Se obtuvieron también valores significativos para la diferenciación de los estímulos según los *patrones de activación* internos de cada una de las *regiones de interés* estudiadas (al menos unilateralmente), y según los *patrones de activación* hemisféricos para el conjunto de las *regiones de interés* en ambos hemisferios.

En los pacientes con esquizofrenia, para la distinción entre estímulos tristes y neutros, también se vieron valores significativos en los *patrones de activación* de todas las cantidades de *vóxeles* usados en el análisis cerebral global. Sin embargo, para dos cantidades de *vóxeles* (entre ellas 400, la cantidad elegida por investigaciones previas para representar procesos cognitivos [Shinkareva y cols. 2011; Wang y cols. 2013]) se objetivaron valores significativamente menores a los de los controles. Además, no se vieron valores significativos para los *patrones de activación* del conjunto de las *regiones de interés* en

ninguno de los dos hemisferios, y en ambos hemisferios hubo valores significativamente menores a los de los controles. Por último, solamente en una región de interés (ínsula izquierda) se vieron *patrones de activación* que diferenciaron a los dos tipos de estímulo mencionados.

Las alteraciones observadas en los pacientes con esquizofrenia son compatibles con los reportes de un déficit específico para la identificación de expresiones emocionales alegres, tristes y neutras [Silver y cols. 2009]. No obstante, nuestros resultados describen dos alteraciones que no parecen ser del mismo tipo: por un lado, la falta de diferenciación entre estímulos alegres y neutros, y por el otro, la diferenciación deficitaria entre estímulos tristes y neutros. Esto podría corresponderse con dos mecanismos distintos de procesamiento, que se describen a continuación. Ambos estarían alterados en la esquizofrenia.

El procesamiento de estímulos tristes se asocia con mayores requerimientos atencionales [Kong y cols. 2013; Gupta y Srinivasan 2015] y mayor desactivación de redes *neuronales por defecto* [Sreenivas y cols. 2012] con respecto al procesamiento de los estímulos alegres. Por lo tanto, uno de los mecanismos alterados, el del procesamiento de estímulos alegres, sería de índole más espontáneo; mientras que el otro, para el procesamiento de estímulos tristes, sería un proceso más activo con mayor participación de recursos atencionales.

Dado que en los pacientes los *patrones de activación* cerebral global diferenciaron a los estímulos tristes de los neutros, es lógico suponer que parte de los mecanismos para el procesamiento de los estímulos tristes se pondrían en juego en este grupo. Sin embargo, los valores significativamente menores con respecto a los controles, tanto en el mismo análisis cerebral global como en el análisis hemisférico, sugieren que este procesamiento se lleva a cabo de manera deficitaria.

Por otro lado, la dificultad para poner en juego el mecanismo más espontáneo en los pacientes con esquizofrenia podría corresponderse con una disfunción insular. Se ha propuesto que la ínsula, mediante el desarrollo evolutivo específico de una compleja población neuronal (las neuronas de Von Economo) se constituyó como el área donde ocurre una integración que incluye a la actividad homeostática, ambiental, hedónica, motivacional, social y cognitiva, dando como resultado el sentimiento de un "*momento emocional global*", que representa el estado de un individuo en un instante de tiempo determinado [Craig 2009]. Nuestro hallazgo de que la ínsula izquierda como la única área estudiada cuyos *patrones de activación* en sujetos sanos diferenciaron a todas las dicotomías de estímulos es concordante con la teoría del "momento emocional global".

En los pacientes con esquizofrenia existió un fenómeno distinto al observado en los controles sanos en cuanto a la relación entre las

clasificaciones de los pares de estímulos cuando se toma en cuenta el *patrón de activación* interno de la ínsula y cuando se toma en cuenta la activación global de toda la estructura. En la dicotomía alegres vs. neutros se vio que la activación de toda la ínsula (tanto izquierda como derecha) tenía información suficiente para diferenciar entre ambos tipos de estímulo. Además, bilateralmente existió una correlación positiva entre las tasas de aciertos para el *patrón de activación* interno y para el patrón de activación global de la estructura. Estos resultados indican que en los pacientes con esquizofrenia, la ínsula podría tener una actividad en bloque, más rudimentaria. Este funcionamiento va en línea con la idea de la "alarma" para reconocer un tipo particular o una clase de estímulos [Phillips y cols. 1997; Hennenlotter y cols. 2004; Phan y cols. 2004]. Por lo tanto, nuestros hallazgos reflejarían una disminución en la complejidad del funcionamiento de esta estructura en los pacientes con esquizofrenia. Dicha complejidad se asocia con el rol de las neuronas de Von Economo [Craig 2009], que se encuentran alteradas en el trastorno [Brune y cols. 2010; Krause y cols. 2017].

Además, en cuanto al análisis intersujeto, la clasificación de los sujetos sanos según los patrones de activación ante estímulos tristes fue marcadamente superior a la categorización de los pacientes con esquizofrenia, en quienes los aciertos estuvieron por debajo del 50% (valor que se obtendría por azar). Esto indica que no existen *patrones de activación* generalizables en los pacientes con esquizofrenia, al menos para el conjunto de *regiones de*

interés estudiadas. Lo cual, al ser interpretado en conjunto con los otros déficits mencionados previamente, apoya la idea de que para el procesamiento de estímulos tristes se necesitaría cierto marco reproducible, para que cada individuo pueda desempeñar adecuadamente la tarea.

No obstante, existe otra explicación posible para la ausencia de *patrones de activación* generalizables en los pacientes con esquizofrenia: por ser una herramienta de aplicación grupal, los resultados del *análisis multivariado de patrones* intersujeto son susceptibles de estar influidos por la heterogeneidad de los cuadros sintomáticos que se engloban dentro de lo que se conoce como esquizofrenia. Esta limitación remite a la discusión vigente sobre cómo se definen las psicosis [Burgoyne 2008] y la esquizofrenia, en relación a la falta de marcadores biológicos aceptados [Owen y cols. 2016]. Es un problema compartido con las técnicas tradicionales de análisis de las neuroimágenes. Sin embargo, el *análisis multivariado de patrones* intersujeto tiene potencialidades que la distinguen de otras herramientas de análisis.

La aplicación de este tipo de métodos para neuroimágenes estructurales en la esquizofrenia con objetivos diagnósticos o pronósticos ha mostrado anteriormente algunos resultados prometedores [Fan y cols. 2007; Nieuwenhuis y cols. 2012]. También hay reportes de trabajos que han utilizado técnicas afines en neuroimágenes funcionales durante la ejecución de tareas cognitivas, entre los que se destaca uno que incluyó a más de 100

participantes, logrando un elevado porcentaje de identificación de los pacientes con esquizofrenia [Costafreda y cols. 2011].

Además, en este contexto clínico-científico, resulta de máximo interés la tipificación de subgrupos dentro del conjunto de pacientes con esquizofrenia, en base a la investigación de déficits específicos que se dan en los pacientes que padecen el trastorno, y que tienen potencial para ser rehabilitables, tanto en pacientes con el trastorno declarado, como en sujetos con riesgo elevado [de Achaval y cols. 2010]. Esto no se ha logrado hasta ahora con las técnicas tradicionales de análisis, pero existen reportes de trabajos que han comenzado a implementar técnicas multivariadas para este objetivo. Por ejemplo, se logró una clasificación adecuada en pacientes con esquizofrenia según la presencia o no de comorbilidad con trastorno obsesivo compulsivo, mediante el uso de una tarea de memoria de trabajo [Bleich-Cohen y cols. 2014].

En este sentido, la presente tesis comprueba que las herramientas de *análisis multivariado de patrones* son de utilidad para el estudio de las características del procesamiento emocional en la esquizofrenia y las psicosis. Función que resulta de relevancia, no solo por haberse visto alterada desde las descripciones originales de la esquizofrenia [Meijer 1994] hasta el día de hoy [de Achaval y cols. 2010], sino también por ser particularmente rehabilitable [Horan y cols. 2011].

Por lo tanto, la continuidad en el desarrollo de esta aplicación puntual para

técnicas multivariadas, podría en un futuro brindar herramientas de evaluación no dependientes del observador para complementar y dar sustento a la identificación y subclasificación de estos trastornos psicóticos con fines diagnósticos y pronósticos. Dado que las definiciones nosológicas de la esquizofrenia en la actualidad no incluyen casi ningún aspecto relacionado con el procesamiento emocional y que su diagnóstico depende puramente de la observación clínica. Si se continúa el perfeccionamiento de este tipo de modalidades de análisis, sus resultados podrían servir como uno de los sustentos empíricos para las definiciones futuras de los trastornos en salud mental.

Méd. Lucas J. Drucaroff

Tesista

Dra. Mirta F. Villarreal

Directora asociada

Prof. Dr. Salvador M. Guinjoan

Director de tesis

7. Bibliografía

Abou-Setta AMM, S.S.; Spooner, C.; Schouten, J.R.; Pasichnyk, D.; Armijo-Olivo, S.; Beath, A.; Seida, J.C.; Dursun, S.; Newton, A.S.; Hartling, L. (2013). First-Generation Versus Second-Generation Antipsychotics in Adults: Comparative Effectiveness. Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians. Rockville (MD).

Adolphs R, Damasio H, Tranel D, Cooper G y Damasio AR (2000). "A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping." J Neurosci **20**(7): 2683-2690.

Afif A, Bouvier R, Buenerd A, Trouillas J y Mertens P (2007). "Development of the human fetal insular cortex: study of the gyration from 13 to 28 gestational weeks." Brain Struct Funct **212**(3-4): 335-346.

Allman JM, Hakeem A, Erwin JM, Nimchinsky E y Hof P (2001). "The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition." Ann N Y Acad Sci **935**: 107-117.

Allman JM, Tetreault NA, Hakeem AY, Manaye KF, Semendeferi K, Erwin JM, Park S, Goubert V y Hof PR (2010). "The von Economo neurons in fronto-insular and anterior cingulate cortex in great apes and humans." Brain Struct Funct **214**(5-6): 495-517.

Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Huang C y Buckner RL (2010). "Evidence for the default network's role in spontaneous cognition." J Neurophysiol **104**(1): 322-335.

APA (1980). Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-III. Washington, DC, American Psychiatric Association.

APA (1987). Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-III-R. Washington, DC, American Psychiatric Association.

-
- APA (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV. Washington, DC, American Psychiatric Association.
- APA (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR. Washington, DC, American Psychiatric Association.
- APA (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. Washington, D.C., American Psychiatric Association.
- APA (2013). "Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5."
- Arsenault JS y Buchsbaum BR (2015). "Distributed neural representations of phonological features during speech perception." J Neurosci **35**(2): 634-642.
- Ashburner J, Barnes G, Chen CC, Daunizeau J, Flandin G, Friston K, Kiebel S, Kilner J, Litvak V, Moran R, Penny W, Rosa M, Stephan K, Gitelman D, Henson R, Hutton C, Glauche V, Mattout J y Phillips C (2013). SPM8 Manual. T. F. M. G. a. h. members). London, UK., Functional Imaging Laboratory Wellcome Trust Centre for Neuroimaging Institute of Neurology, UCL.
- Augustine JR (1985). "The insular lobe in primates including humans." Neurol Res **7**(1): 2-10.
- Augustine JR (1996). "Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans." Brain Res Brain Res Rev **22**(3): 229-244.
- Backasch B, Sommer J, Klohn-Saghatolislam F, Muller MJ, Kircher TT y Leube DT (2014). "Dysconnectivity of the inferior frontal gyrus: implications for an impaired self-other distinction in patients with schizophrenia." Psychiatry Res **223**(3): 202-209.
- Bandini J (2015). "The Medicalization of Bereavement: (Ab)normal Grief in the DSM-5." Death Stud **39**(6): 347-352.
-

Barch DM y Csernansky JG (2007). "Abnormal parietal cortex activation during working memory in schizophrenia: verbal phonological coding disturbances versus domain-general executive dysfunction." Am J Psychiatry **164**(7): 1090-1098.

Barrett LF (2016). "The theory of constructed emotion: an active inference account of interoception and categorization." Soc Cogn Affect Neurosci.

Benazzouz A y Hallett M (2000). "Mechanism of action of deep brain stimulation." Neurology **55**(12 Suppl 6): S13-16.

Bennett MR, Hatton S, Hermens DF y Lagopoulos J (2016). "Behavior, neuropsychology and fMRI." Prog Neurobiol **145-146**: 1-25.

Benros ME, Mortensen PB y Eaton WW (2012). "Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia." Ann N Y Acad Sci **1262**: 56-66.

Berenbaum H, Kerns JG, Vernon LL y Gomez JJ (2008). "Cognitive correlates of schizophrenia signs and symptoms: II. Emotional disturbances." Psychiatry Res **159**(1-2): 157-162.

Birn RM (2012). "The role of physiological noise in resting-state functional connectivity." Neuroimage **62**(2): 864-870.

Bleich-Cohen M, Jamshy S, Sharon H, Weizman R, Intrator N, Poyurovsky M y Hendler T (2014). "Machine learning fMRI classifier delineates subgroups of schizophrenia patients." Schizophr Res **160**(1-3): 196-200.

Borod JC, Kent J, Koff E, Martin C y Alpert M (1988). "Facial asymmetry while posing positive and negative emotions: support for the right hemisphere hypothesis." Neuropsychologia **26**(5): 759-764.

Borod JC, Martin CC, Alpert M, Brozgold A y Welkowitz J (1993). "Perception of facial emotion in schizophrenic and right brain-damaged patients." J Nerv Ment Dis **181**(8): 494-502.

Brickman AM, Small SA y Fleisher A (2009). "Pinpointing synaptic loss caused by Alzheimer's disease with fMRI." Behav Neurol **21**(1): 93-100.

Brown AS (2012). "Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism." Dev Neurobiol **72**(10): 1272-1276.

Brune M, Schobel A, Karau R, Benali A, Faustmann PM, Juckel G y Petrasch-Parwez E (2010). "Von Economo neuron density in the anterior cingulate cortex is reduced in early onset schizophrenia." Acta Neuropathol **119**(6): 771-778.

Bryson G, Bell M y Lysaker P (1997). "Affect recognition in schizophrenia: a function of global impairment or a specific cognitive deficit." Psychiatry Res **71**(2): 105-113.

Burgy M (2008). "The concept of psychosis: historical and phenomenological aspects." Schizophr Bull **34**(6): 1200-1210.

Buxton RB, Uludag K, Dubowitz DJ y Liu TT (2004). "Modeling the hemodynamic response to brain activation." Neuroimage **23 Suppl 1**: S220-233.

Cannon WB (1927). "The James-Lange theory of emotions: a critical examination and an alternative theory. By Walter B. Cannon, 1927." Am J Psychol **39**(3-4): 106-114.

Carlsson A y Lindqvist M (1963). "Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain." Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) **20**: 140-144.

Carlsson M y Carlsson A (1990). "Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome?" Schizophr Bull **16**(3): 425-432.

Carp J (2012). "On the plurality of (methodological) worlds: estimating the analytic flexibility of fMRI experiments." Front Neurosci **6**: 149.

Castro MN, Villarreal MF, Bolotinsky N, Papavero E, Goldschmidt MG, Costanzo EY, Drucaroff L, Wainsztein A, de Achaval D, Pahissa J, Bar KJ, Nemeroff CB y

Guinjoan SM (2015). "Brain activation induced by psychological stress in patients with schizophrenia." Schizophr Res **168**(1-2): 313-321.

Cavanna AE y Trimble MR (2006). "The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates." Brain **129**(Pt 3): 564-583.

Ceballos-Baumann AO (2003). "Functional imaging in Parkinson's disease: activation studies with PET, fMRI and SPECT." J Neurol **250 Suppl 1**: I15-23.

Clithero JA, Smith DV, Carter RM y Huettel SA (2011). "Within- and cross-participant classifiers reveal different neural coding of information." Neuroimage **56**(2): 699-708.

Cloutier M, Aigbogun MS, Guerin A, Nitulescu R, Ramanakumar AV, Kamat SA, DeLucia M, Duffy R, Legacy SN, Henderson C, Francois C y Wu E (2016). "The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013." J Clin Psychiatry **77**(6): 764-771.

Cohen J (1988). Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale, N.J., L. Erlbaum Associates.

Collins DL, Zijdenbos AP, Kollokian V, Sled JG, Kabani NJ, Holmes CJ y Evans AC (1998). "Design and construction of a realistic digital brain phantom." IEEE Trans Med Imaging **17**(3): 463-468.

Collins PY, Patel V, Joestl SS y cols. (2011). "Grand challenges in global mental health." Nature **475**(7354): 27-30.

Correll CU y Schenk EM (2008). "Tardive dyskinesia and new antipsychotics." Curr Opin Psychiatry **21**(2): 151-156.

Corrigan PW y Penn DL (2001). Social cognition and schizophrenia. Washington, D.C., American Psychological Association.

Corripio I, Sarro S, McKenna PJ, Molet J, Alvarez E, Pomarol-Clotet E y Portella MJ (2016). "Clinical Improvement in a Treatment-Resistant Patient With Schizophrenia Treated With Deep Brain Stimulation." Biol Psychiatry **80**(8): e69-70.

Costafreda SG, Fu CH, Picchioni M, Touloupoulou T, McDonald C, Kravariti E, Walshe M, Prata D, Murray RM y McGuire PK (2011). "Pattern of neural responses to verbal fluency shows diagnostic specificity for schizophrenia and bipolar disorder." BMC Psychiatry **11**: 18.

Costanzo EY, Villarreal M, Drucaroff LJ, Ortiz-Villafane M, Castro MN, Goldschmidt M, Wainsztein AE, Ladron-de-Guevara MS, Romero C, Brusco LI, Camprodon JA, Nemeroff C y Guinjoan SM (2015). "Hemispheric specialization in affective responses, cerebral dominance for language, and handedness: Lateralization of emotion, language, and dexterity." Behav Brain Res **288**: 11-19.

Coutanche MN (2013). "Distinguishing multi-voxel patterns and mean activation: why, how, and what does it tell us?" Cogn Affect Behav Neurosci **13**(3): 667-673.

Craig AD (2003). "A new view of pain as a homeostatic emotion." Trends Neurosci **26**(6): 303-307.

Craig AD (2009). "How do you feel--now? The anterior insula and human awareness." Nat Rev Neurosci **10**(1): 59-70.

Creese I, Burt DR y Snyder SH (1976). "Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs." Science **192**(4238): 481-483.

Crespo-Facorro B, Kim J, Andreasen NC, O'Leary DS, Bockholt HJ y Magnotta V (2000). "Insular cortex abnormalities in schizophrenia: a structural magnetic resonance imaging study of first-episode patients." Schizophr Res **46**(1): 35-43.

Crespo-Facorro B, Roiz-Santianez R, Quintero C, Perez-Iglesias R, Tordesillas-Gutierrez D, Mata I, Rodriguez-Sanchez JM, Gutierrez A y Vazquez-Barquero JL (2010). "Insular cortex morphometry in first-episode schizophrenia-spectrum patients: Diagnostic specificity and clinical correlations." J Psychiatr Res **44**(5): 314-320.

Critchley HD (2009). "Psychophysiology of neural, cognitive and affective integration: fMRI and autonomic indicants." Int J Psychophysiol **73**(2): 88-94.

Crivelli C, Jarillo S, Russell JA y Fernandez-Dols JM (2016). "Reading emotions from faces in two indigenous societies." J Exp Psychol Gen **145**(7): 830-843.

Crossley NA, Constante M, McGuire P y Power P (2010). "Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis." Br J Psychiatry **196**(6): 434-439.

Crow TJ (1980). "Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine." Br J Psychiatry **137**: 383-386.

Crow TJ (2008). "The 'big bang' theory of the origin of psychosis and the faculty of language." Schizophr Res **102**(1-3): 31-52.

Chen J, Cao F, Liu L, Wang L y Chen X (2015). "Genetic studies of schizophrenia: an update." Neurosci Bull **31**(1): 87-98.

Churchill NW, Oder A, Abdi H, Tam F, Lee W, Thomas C, Ween JE, Graham SJ y Strother SC (2012). "Optimizing preprocessing and analysis pipelines for single-subject fMRI. I. Standard temporal motion and physiological noise correction methods." Hum Brain Mapp **33**(3): 609-627.

Damasio AR (1994). Descartes' error : emotion, reason, and the human brain. New York, G.P. Putnam.

Damasio AR (1996). "The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **351**(1346): 1413-1420.

Darwin C (1872). The expression of the emotions in man and animals, LONDON: JOHN MURRAY, ALBEMARLE STREET.

David AS y Cutting JC (1990). "Affect, affective disorder and schizophrenia. A neuropsychological investigation of right hemisphere function." Br J Psychiatry **156**: 491-495.

Davis KL, Kahn RS, Ko G y Davidson M (1991). "Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization." Am J Psychiatry **148**(11): 1474-1486.

de Achaval D, Costanzo EY, Villarreal M, Jauregui IO, Chiodi A, Castro MN, Fahrer RD, Leiguarda RC, Chu EM y Guinjoan SM (2010). "Emotion processing and theory of mind in schizophrenia patients and their unaffected first-degree relatives." Neuropsychologia **48**(5): 1209-1215.

de Achaval D, Villarreal MF, Costanzo EY, Douer J, Castro MN, Mora MC, Nemeroff CB, Chu E, Bar KJ y Guinjoan SM (2012). "Decreased activity in right-hemisphere structures involved in social cognition in siblings discordant for schizophrenia." Schizophr Res **134**(2-3): 171-179.

de Achaval D, Villarreal MF, Salles A, Bertomeu MJ, Costanzo EY, Goldschmidt M, Castro MN, van der Poel I, Nemeroff CB y Guinjoan SM (2013). "Activation of brain areas concerned with social cognition during moral decisions is abnormal in schizophrenia patients and unaffected siblings." J Psychiatr Res **47**(6): 774-782.

Decety J y Sommerville JA (2003). "Shared representations between self and other: a social cognitive neuroscience view." Trends Cogn Sci **7**(12): 527-533.

Delay J, Deniker P y Harl JM (1952). "[Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP)]." Ann Med Psychol (Paris) **110**(2 1): 112-117.

Della-Maggiore V, Chau W, Peres-Neto PR y McIntosh AR (2002). "An empirical comparison of SPM preprocessing parameters to the analysis of fMRI data." Neuroimage **17**(1): 19-28.

Desmurget M y Sirigu A (2012). "Conscious motor intention emerges in the inferior parietal lobule." Curr Opin Neurobiol **22**(6): 1004-1011.

Drucaroff LJ, Costanzo EY, Castro MN, Ortiz-Villafane M, Wainsztein AE, Abulafia C, Duarte-Abritta B, Villarreal MF y Guinjoan SM (2016). "Hemispheric specialization of mood processing is abnormal in patients with schizophrenia." Schizophr Res **176**(2-3): 452-453.

Drucaroff LJ, Costanzo EY, Castro MN, Ortiz-Villafane M, Wainsztein AE, Abulafia C, Duarte-Abritta B, Villarreal MF y Guinjoan SM (2016). "Hemispheric specialization of mood processing is abnormal in patients with schizophrenia." Schizophr Res **176**(2-3): 452-453.

Duffau H, Bauchet L, Lehericy S y Capelle L (2001). "Functional compensation of the left dominant insula for language." Neuroreport **12**(10): 2159-2163.

Dutt A, Tseng HH, Fonville L, Drakesmith M, Su L, Evans J, Zammit S, Jones D, Lewis G y David AS (2015). "Exploring neural dysfunction in 'clinical high risk' for psychosis: a quantitative review of fMRI studies." J Psychiatr Res **61**: 122-134.

Duyn J (2011). "Spontaneous fMRI activity during resting wakefulness and sleep." Prog Brain Res **193**: 295-305.

Edwards J, Jackson HJ y Pattison PE (2002). "Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review." Clin Psychol Rev **22**(6): 789-832.

Ekman P, Sorenson ER y Friesen WV (1969). "Pan-cultural elements in facial displays of emotion." Science **164**(3875): 86-88.

Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM y Bullmore E (2008). "The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis." Am J Psychiatry **165**(8): 1015-1023.

Enzinger C, Pinter D, Rocca MA, De Luca J, Sastre-Garriga J, Audoin B y Filippi M (2016). "Longitudinal fMRI studies: Exploring brain plasticity and repair in MS." Mult Scler **22**(3): 269-278.

-
- Erwin RJ, Gur RC, Gur RE, Skolnick B, Mawhinney-Hee M y Smailis J (1992). "Facial emotion discrimination: I. Task construction and behavioral findings in normal subjects." Psychiatry Res **42**(3): 231-240.
- Evans S, Kyong JS, Rosen S, Golestani N, Warren JE, McGettigan C, Mourao-Miranda J, Wise RJ y Scott SK (2014). "The pathways for intelligible speech: multivariate and univariate perspectives." Cereb Cortex **24**(9): 2350-2361.
- Fahim C, Stip E, Mancini-Marie A, Mensour B, Boulay LJ, Leroux JM, Beaudoin G, Bourgouin P y Bearegard M (2005). "Brain activity during emotionally negative pictures in schizophrenia with and without flat affect: an fMRI study." Psychiatry Res **140**(1): 1-15.
- Fairhall SL y Caramazza A (2013). "Brain regions that represent amodal conceptual knowledge." J Neurosci **33**(25): 10552-10558.
- Fan Y, Shen D, Gur RC, Gur RE y Davatzikos C (2007). "COMPARE: classification of morphological patterns using adaptive regional elements." IEEE Trans Med Imaging **26**(1): 93-105.
- Fauth-Buhler M, de Rover M, Rubia K, Garavan H, Abbott S, Clark L, Vollstadt-Klein S, Mann K, Schumann G y Robbins TW (2012). "Brain networks subserving fixed versus performance-adjusted delay stop trials in a stop signal task." Behav Brain Res **235**(1): 89-97.
- Fenton WS, McGlashan TH y Heinssen RK (1988). "A comparison of DSM-III and DSM-III-R schizophrenia." Am J Psychiatry **145**(11): 1446-1449.
- Firouzabadi SG, Kariminejad R, Vameghi R, Darvish H, Ghaedi H, Banihashemi S, Firouzkouhi Moghaddam M, Jamali P, Mofidi Tehrani HF, Dehghani H, Narooie-Nejad M, Jamshidi J, Tafakhori A, Sadabadi S, Najmabadi H y Behjati F (2016). "Copy Number Variants in Patients with Autism and Additional Clinical Features: Report of VIPR2 Duplication and a Novel Microduplication Syndrome." Mol Neurobiol.
- Fischer-Baum S, Bruggemann D, Gallego IF, Li DSP y Tamez ER (2017). "Decoding levels of representation in reading: A representational similarity approach." Cortex **90**: 88-102.
-

Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC y Raichle ME (2005). "The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks." Proc Natl Acad Sci U S A **102**(27): 9673-9678.

Frances AJ y Nardo JM (2013). "ICD-11 should not repeat the mistakes made by DSM-5." Br J Psychiatry **203**(1): 1-2.

Frances AJ y Widiger T (2012). "Psychiatric diagnosis: lessons from the DSM-IV past and cautions for the DSM-5 future." Annu Rev Clin Psychol **8**: 109-130.

Friston KJ (2007). Statistical parametric mapping : the analysis of functional brain images. Amsterdam ; Boston, Elsevier/Academic Press.

Fromer M, Pocklington AJ, Kavanagh DH y cols. (2014). "De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks." Nature **506**(7487): 179-184.

Fusar-Poli P, Allen P y McGuire P (2008). "Neuroimaging studies of the early stages of psychosis: a critical review." Eur Psychiatry **23**(4): 237-244.

Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, Landi P, Allen P, Surguladze S, Benedetti F, Abbamonte M, Gasparotti R, Barale F, Perez J, McGuire P y Politi P (2009). "Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies." J Psychiatry Neurosci **34**(6): 418-432.

Gaebel W (2012). "Status of psychotic disorders in ICD-11." Schizophr Bull **38**(5): 895-898.

Gaebler AJ, Mathiak K, Koten JW, Jr., Konig AA, Koush Y, Weyer D, Depner C, Matentzoglou S, Edgar JC, Willmes K y Zvyagintsev M (2015). "Auditory mismatch impairments are characterized by core neural dysfunctions in schizophrenia." Brain **138**(Pt 5): 1410-1423.

Galeno R, Molina M, Guirao M y Isoardi R (2004). "Severity of negative symptoms in schizophrenia correlated to hyperactivity of the left globus pallidus and the right claustrum. A PET study." World J Biol Psychiatry **5**(1): 20-25.

Gardumi A, Ivanov D, Hausfeld L, Valente G, Formisano E y Uludag K (2016). "The effect of spatial resolution on decoding accuracy in fMRI multivariate pattern analysis." Neuroimage **132**: 32-42.

Gasquoine PG (2014). "Contributions of the insula to cognition and emotion." Neuropsychol Rev **24**(2): 77-87.

Gendron M, Roberson D, van der Vyver JM y Barrett LF (2014). "Perceptions of emotion from facial expressions are not culturally universal: evidence from a remote culture." Emotion **14**(2): 251-262.

Geschwind N (1965). "Disconnexion syndromes in animals and man. I." Brain **88**(2): 237-294.

Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, Bullmore E y Fox PT (2008). "Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis." Biol Psychiatry **64**(9): 774-781.

Goldschmidt MG, Villarreal MF, de Achaval D, Drucaroff LJ, Costanzo EY, Castro MN, Pahissa J, Camprodón J, Nemeroff C y Guinjoan SM (2014). "Cluster B personality symptoms in persons at genetic risk for schizophrenia are associated with social competence and activation of the right temporo-parietal junction during emotion processing." Psychiatry Res **221**(1): 30-36.

Gottesman, II y Shields J (1967). "A polygenic theory of schizophrenia." Proc Natl Acad Sci U S A **58**(1): 199-205.

Gotzsche-Astrup O y Moskowitz A (2016). "Personality disorders and the DSM-5: Scientific and extra-scientific factors in the maintenance of the status quo." Aust N Z J Psychiatry **50**(2): 119-127.

Green MF, Olivier B, Crawley JN, Penn DL y Silverstein S (2005). "Social cognition in schizophrenia: recommendations from the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference." Schizophr Bull **31**(4): 882-887.

-
- Groenewold NA, Opmeer EM, de Jonge P, Aleman A y Costafreda SG (2013). "Emotional valence modulates brain functional abnormalities in depression: evidence from a meta-analysis of fMRI studies." Neurosci Biobehav Rev **37**(2): 152-163.
- Grunder G, Heinze M, Cordes J, Muhlbauer B, Juckel G, Schulz C, Ruther E y Timm J (2016). "Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study." Lancet Psychiatry **3**(8): 717-729.
- Guinjoan SM, de Achaval D, Villarreal MF, Abusamra V y Nemeroff CB (2015). "From Semantic to Social Deficits: Dysfunction of the Nondominant Posterior Perisylvian Area in Schizophrenia." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **27**(4): 254-261.
- Gupta R y Srinivasan N (2015). "Only irrelevant sad but not happy faces are inhibited under high perceptual load." Cogn Emot **29**(4): 747-754.
- Gur RE y Gur RC (2010). "Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia." Dialogues Clin Neurosci **12**(3): 333-343.
- Gur RE, McGrath C, Chan RM, Schroeder L, Turner T, Turetsky BI, Kohler C, Alsop D, Maldjian J, Ragland JD y Gur RC (2002). "An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia." Am J Psychiatry **159**(12): 1992-1999.
- Gusnard DA y Raichle ME (2001). "Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain." Nat Rev Neurosci **2**(10): 685-694.
- Hahn B, Harvey AN, Gold JM, Fischer BA, Keller WR, Ross TJ y Stein EA (2016). "Hyperdeactivation of the Default Mode Network in People With Schizophrenia When Focusing Attention in Space." Schizophr Bull **42**(5): 1158-1166.
- Hall J, Trent S, Thomas KL, O'Donovan MC y Owen MJ (2015). "Genetic risk for schizophrenia: convergence on synaptic pathways involved in plasticity." Biol Psychiatry **77**(1): 52-58.
-

Hanke M, Halchenko YO, Sederberg PB, Hanson SJ, Haxby JV y Pollmann S (2009). "PyMVPA: A python toolbox for multivariate pattern analysis of fMRI data." Neuroinformatics **7**(1): 37-53.

Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F y Møller HJ (2012). "World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance." World J Biol Psychiatry **13**(5): 318-378.

Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F y Møller HJ (2013). "World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects." World J Biol Psychiatry **14**(1): 2-44.

Hastings WK (1970). "Monte Carlo sampling methods using Markov chains and their applications." Biometrika **57**(1): 97-109.

Haxby JV (2012). "Multivariate pattern analysis of fMRI: the early beginnings." Neuroimage **62**(2): 852-855.

Haxby JV, Gobbini MI, Furey ML, Ishai A, Schouten JL y Pietrini P (2001). "Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex." Science **293**(5539): 2425-2430.

Hebart MN, Gorgen K y Haynes JD (2014). "The Decoding Toolbox (TDT): a versatile software package for multivariate analyses of functional imaging data." Front Neuroinform **8**: 88.

Heilman KM (1997). "The neurobiology of emotional experience." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **9**(3): 439-448.

Hennenlotter A, Schroeder U, Erhard P, Haslinger B, Stahl R, Weindl A, von Einsiedel HG, Lange KW y Ceballos-Baumann AO (2004). "Neural correlates associated with impaired disgust processing in pre-symptomatic Huntington's disease." Brain **127**(Pt 6): 1446-1453.

Hoenig J (1983). "The concept of Schizophrenia. Kraepelin-Bleuler-Schneider." Br J Psychiatry **142**: 547-556.

Holm S (1979). "A simple sequentially rejective multiple test procedure." Scandinavian Journal of Statistics **6**(2): 65-70.

Hooker C y Park S (2002). "Emotion processing and its relationship to social functioning in schizophrenia patients." Psychiatry Res **112**(1): 41-50.

Hooker CI, Bruce L, Fisher M, Verosky SC, Miyakawa A y Vinogradov S (2012). "Neural activity during emotion recognition after combined cognitive plus social cognitive training in schizophrenia." Schizophr Res **139**(1-3): 53-59.

Horan WP, Kern RS, Tripp C, Hellemann G, Wynn JK, Bell M, Marder SR y Green MF (2011). "Efficacy and specificity of social cognitive skills training for outpatients with psychotic disorders." J Psychiatr Res **45**(8): 1113-1122.

Howes OD y Kapur S (2009). "The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway." Schizophr Bull **35**(3): 549-562.

Huang J, Chan RC, Gollan JK, Liu W, Ma Z, Li Z y Gong QY (2011). "Perceptual bias of patients with schizophrenia in morphed facial expression." Psychiatry Res **185**(1-2): 60-65.

Huettel SA (2012). "Event-related fMRI in cognition." Neuroimage **62**(2): 1152-1156.

Huettel SA y McCarthy G (2001). "The effects of single-trial averaging upon the spatial extent of fMRI activation." Neuroreport **12**(11): 2411-2416.

Huettel SA, Song AW y McCarthy G (2004). Functional magnetic resonance imaging. Sunderland, Mass., Sinauer Associates, Publishers.

Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RC, van Haren NE, Koning H, Collins DL, Evans AC y Kahn RS (2001). "Focal gray matter density changes in schizophrenia." Arch Gen Psychiatry **58**(12): 1118-1125.

Idrovo AJ, Camacho-Avila A, Garcia-Rivas J y Juarez-Garcia A (2012). "Social capital at work: psychometric analysis of a short scale in Spanish among Mexican health workers." Rev Bras Epidemiol **15**(3): 536-547.

Immordino-Yang MH, Yang XF y Damasio H (2014). "Correlations between social-emotional feelings and anterior insula activity are independent from visceral states but influenced by culture." Front Hum Neurosci **8**: 728.

Jamalabadi H, Alizadeh S, Schonauer M, Leibold C y Gais S (2016). "Classification based hypothesis testing in neuroscience: Below-chance level classification rates and overlooked statistical properties of linear parametric classifiers." Hum Brain Mapp **37**(5): 1842-1855.

James W (1884). "What is an emotion?" Mind **9**(34).

Jann K, Smith RX, Rios Piedra EA, Dapretto M y Wang DJ (2016). "Noise Reduction in Arterial Spin Labeling Based Functional Connectivity Using Nuisance Variables." Front Neurosci **10**: 371.

Janssens M, Lataster T, Simons CJ, Oorschot M, Lardinois M, van Os J y Myin-Germeys I (2012). "Emotion recognition in psychosis: no evidence for an association with real world social functioning." Schizophr Res **142**(1-3): 116-121.

Janzarik W (1998). "Jaspers, Kurt Schneider and the Heidelberg school of psychiatry." Hist Psychiatry **9**(34 Pt 2): 241-252.

Javitt DC (2009). "When doors of perception close: bottom-up models of disrupted cognition in schizophrenia." Annu Rev Clin Psychol **5**: 249-275.

Javitt DC y Zukin SR (1991). "Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia." Am J Psychiatry **148**(10): 1301-1308.

Jimura K y Poldrack RA (2012). "Analyses of regional-average activation and multivoxel pattern information tell complementary stories." Neuropsychologia **50**(4): 544-552.

Johnston PJ, Katsikitis M y Carr VJ (2001). "A generalised deficit can account for problems in facial emotion recognition in schizophrenia." Biol Psychol **58**(3): 203-227.

Johnstone T, Ores Walsh KS, Greischar LL, Alexander AL, Fox AS, Davidson RJ y Oakes TR (2006). "Motion correction and the use of motion covariates in multiple-subject fMRI analysis." Hum Brain Mapp **27**(10): 779-788.

Jones CA, Watson DJ y Fone KC (2011). "Animal models of schizophrenia." Br J Pharmacol **164**(4): 1162-1194.

Kane J, Honigfeld G, Singer J y Meltzer H (1988). "Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine." Arch Gen Psychiatry **45**(9): 789-796.

Kanwisher N, McDermott J y Chun MM (1997). "The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception." J Neurosci **17**(11): 4302-4311.

Kay SR, Fiszbein A y Opler LA (1987). "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia." Schizophr Bull **13**(2): 261-276.

Killgore WD y Yurgelun-Todd DA (2007). "The right-hemisphere and valence hypotheses: could they both be right (and sometimes left)?" Soc Cogn Affect Neurosci **2**(3): 240-250.

Kim SG y Ogawa S (2012). "Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fMRI signals." J Cereb Blood Flow Metab **32**(7): 1188-1206.

Kober H, Barrett LF, Joseph J, Bliss-Moreau E, Lindquist K y Wager TD (2008). "Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies." Neuroimage **42**(2): 998-1031.

Koch SP, Hagele C, Haynes JD, Heinz A, Schlagenhauf F y Sterzer P (2015). "Diagnostic classification of schizophrenia patients on the basis of regional reward-related fMRI signal patterns." PLoS One **10**(3): e0119089.

Kohler CG, Bilker W, Hagendoorn M, Gur RE y Gur RC (2000). "Emotion recognition deficit in schizophrenia: association with symptomatology and cognition." Biol Psychiatry **48**(2): 127-136.

Kong X, Chen X, Tan B, Zhao D, Jin Z y Li L (2013). "Sad facial cues inhibit temporal attention: evidence from an event-related potential study." Neuroreport **24**(9): 476-481.

Kotter R y Stephan KE (1997). "Useless or helpful? The "limbic system" concept." Rev Neurosci **8**(2): 139-145.

Koush Y, Ashburner J, Prilepin E, Sladky R, Zeidman P, Bibikov S, Scharnowski F, Nikonorov A y De Ville DV (2017). "OpenNFT: An open-source Python/Matlab framework for real-time fMRI neurofeedback training based on activity, connectivity and multivariate pattern analysis." Neuroimage **156**: 489-503.

Kraeutner SN, Keeler LT y Boe SG (2016). "Motor imagery-based skill acquisition disrupted following rTMS of the inferior parietal lobule." Exp Brain Res **234**(2): 397-407.

Kragel PA y LaBar KS (2014). "Advancing emotion theory with multivariate pattern classification." Emot Rev **6**(2): 160-174.

Kragel PA y LaBar KS (2016). "Decoding the Nature of Emotion in the Brain." Trends Cogn Sci **20**(6): 444-455.

Krause M, Theiss C y Brune M (2017). "Ultrastructural Alterations of Von Economo Neurons in the Anterior Cingulate Cortex in Schizophrenia." Anat Rec (Hoboken).

Kriegeskorte N, Mur M y Bandettini P (2008). "Representational similarity analysis - connecting the branches of systems neuroscience." Front Syst Neurosci **2**: 4.

Kucharska-Pietura K, David AS, Dropko P y Klimkowski M (2002). "The perception of emotional chimeric faces in schizophrenia: further evidence of right hemisphere dysfunction." Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol **15**(2): 72-78.

Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lassig B, Salanti G y Davis JM (2013). "Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis." Lancet **382**(9896): 951-962.

Lévêque M (2014). Psychosurgery. New Techniques for Brain Disorders, Springer International Publishing.

Likowski KU, Muhlberger A, Gerdes AB, Wieser MJ, Pauli P y Weyers P (2012). "Facial mimicry and the mirror neuron system: simultaneous acquisition of facial electromyography and functional magnetic resonance imaging." Front Hum Neurosci **6**: 214.

Lincoln TM, Mehl S, Kesting ML y Rief W (2011). "Negative symptoms and social cognition: identifying targets for psychological interventions." Schizophr Bull **37 Suppl 2**: S23-32.

Lindquist KA, Wager TD, Kober H, Bliss-Moreau E y Barrett LF (2012). "The brain basis of emotion: a meta-analytic review." Behav Brain Sci **35**(3): 121-143.

Liu TT (2016). "Noise contributions to the fMRI signal: An overview." Neuroimage **143**: 141-151.

López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P y Rubio G (2005). "History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine." Ann Clin Psychiatry **17**(3): 113-135.

López-Muñoz F, Baumeister AA, Hawkins MF y Alamo C (2012). "The role of serendipity in the discovery of the clinical effects of psychotropic drugs: beyond of the myth." Actas Esp Psiquiatr **40**(1): 34-42.

Loughland CM, Williams LM y Gordon E (2002). "Schizophrenia and affective disorder show different visual scanning behavior for faces: a trait versus state-based distinction?" Biol Psychiatry **52**(4): 338-348.

Luby ED, Gottlieb JS, Cohen BD, Rosenbaum G y Domino EF (1962). "Model psychoses and schizophrenia." Am J Psychiatry **119**: 61-67.

Mackay AV (1980). "Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine." Br J Psychiatry **137**: 379-383.

MacLean P (1949). "Psychosomatic disease and the visceral brain; recent developments bearing on the Papez theory of emotion." Psychosom Med **11**(6): 338-353.

Mahmoudi A, Takerkart S, Regragui F, Boussaoud D y Brovelli A (2012). "Multivoxel pattern analysis for fMRI data: a review." Comput Math Methods Med **2012**: 961257.

Mann H y Whitney R (1947). "On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other." The Annals of Mathematical Statistics **18**(1): 50-60.

Mark W y Touloupoulou T (2016). "Cognitive intermediate phenotype and genetic risk for psychosis." Curr Opin Neurobiol **36**: 23-30.

Matallana D, Gomez-Restrepo C, Ramirez P, Martinez NT y Rondon M (2016). "[The Recognition of Emotions, Empathy and Moral Judgment in the National Mental Health Survey in Colombia, 2015]." Rev Colomb Psiquiatr **45 Suppl 1**: 96-104.

Mathalon DH (2011). "Challenges associated with application of clinical staging models to psychotic disorders." Biol Psychiatry **70**(7): 600-601.

Matsumoto H, Simmons A, Williams S, Hadjulis M, Pipe R, Murray R y Frangou S (2001). "Superior temporal gyrus abnormalities in early-onset schizophrenia: similarities and differences with adult-onset schizophrenia." Am J Psychiatry **158**(8): 1299-1304.

McGettigan C, Evans S, Rosen S, Agnew ZK, Shah P y Scott SK (2012). "An application of univariate and multivariate approaches in FMRI to quantifying the hemispheric lateralization of acoustic and linguistic processes." J Cogn Neurosci **24**(3): 636-652.

McGuire P, Howes OD, Stone J y Fusar-Poli P (2008). "Functional neuroimaging in schizophrenia: diagnosis and drug discovery." Trends Pharmacol Sci **29**(2): 91-98.

Meijer J (1994). "Clásicos: El Tratado de Psiquiatría de Emil Kraepelin." Alcmeón **3**(11).

Meyer MB y Kurtz MM (2009). "Elementary neurocognitive function, facial affect recognition and social-skills in schizophrenia." Schizophr Res **110**(1-3): 173-179.

Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, Devon RS, St Clair DM, Muir WJ, Blackwood DH y Porteous DJ (2000). "Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia." Hum Mol Genet **9**(9): 1415-1423.

Miller DJ, Balaram P, Young NA y Kaas JH (2014). "Three counting methods agree on cell and neuron number in chimpanzee primary visual cortex." Front Neuroanat **8**: 36.

Moghaddam B y Javitt D (2012). "From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment." Neuropsychopharmacology **37**(1): 4-15.

Moller HJ y Czobor P (2015). "Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **265**(7): 567-578.

Morris RW, Weickert CS y Loughland CM (2009). "Emotional face processing in schizophrenia." Curr Opin Psychiatry **22**(2): 140-146.

Morrison RL, Bellack AS y Mueser KT (1988). "Deficits in facial-affect recognition and schizophrenia." Schizophr Bull **14**(1): 67-83.

Moskowitz A y Heim G (2011). "Eugen Bleuler's Dementia praecox or the group of schizophrenias (1911): a centenary appreciation and reconsideration." Schizophr Bull **37**(3): 471-479.

Mur M, Bandettini PA y Kriegeskorte N (2009). "Revealing representational content with pattern-information fMRI--an introductory guide." Soc Cogn Affect Neurosci **4**(1): 101-109.

Murphy FC, Nimmo-Smith I y Lawrence AD (2003). "Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis." Cogn Affect Behav Neurosci **3**(3): 207-233.

Murray CJ, Vos T, Lozano R y cols. (2012). "Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010." Lancet **380**(9859): 2197-2223.

Nakajima S, Takeuchi H, Plitman E, Fervaha G, Gerretsen P, Caravaggio F, Chung JK, Iwata Y, Remington G y Graff-Guerrero A (2015). "Neuroimaging findings in treatment-resistant schizophrenia: A systematic review: Lack of neuroimaging correlates of treatment-resistant schizophrenia." Schizophr Res **164**(1-3): 164-175.

Namiki C, Hirao K, Yamada M, Hanakawa T, Fukuyama H, Hayashi T y Murai T (2007). "Impaired facial emotion recognition and reduced amygdalar volume in schizophrenia." Psychiatry Res **156**(1): 23-32.

Neill JC, Harte MK, Haddad PM, Lydall ES y Dwyer DM (2014). "Acute and chronic effects of NMDA receptor antagonists in rodents, relevance to negative symptoms of schizophrenia: a translational link to humans." Eur Neuropsychopharmacol **24**(5): 822-835.

NICE NIfHaCE- (2014). Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014. Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014. London.

Nichols DF, Betts LR y Wilson HR (2016). "Position selectivity in face-sensitive visual cortex to facial and nonfacial stimuli: an fMRI study." Brain Behav **6**(11): e00542.

Nieuwenhuis M, van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Cahn W, Kahn RS y Schnack HG (2012). "Classification of schizophrenia patients and healthy controls from structural MRI scans in two large independent samples." Neuroimage **61**(3): 606-612.

Nimchinsky EA, Vogt BA, Morrison JH y Hof PR (1995). "Spindle neurons of the human anterior cingulate cortex." J Comp Neurol **355**(1): 27-37.

Nuechterlein KH, Subotnik KL, Green MF, Ventura J, Asarnow RF, Gitlin MJ, Yee CM, Gretchen-Doorly D y Mintz J (2011). "Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia." Schizophr Bull **37 Suppl 2**: S33-40.

Nummenmaa L y Saarimäki H (2017). "Emotions as discrete patterns of systemic activity." Neurosci Lett.

O'Toole AJ, Jiang F, Abdi H, Penard N, Dunlop JP y Parent MA (2007). "Theoretical, statistical, and practical perspectives on pattern-based classification approaches to the analysis of functional neuroimaging data." J Cogn Neurosci **19**(11): 1735-1752.

Oatley K y Jenkins JM (1992). "Human emotions: function and dysfunction." Annu Rev Psychol **43**: 55-85.

Ocklenburg S, Gunturkun O, Hugdahl K y Hirnstein M (2015). "Laterality and mental disorders in the postgenomic age--A closer look at schizophrenia and language lateralization." Neurosci Biobehav Rev **59**: 100-110.

Ochsner KN, Silvers JA y Buhle JT (2012). "Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion." Ann N Y Acad Sci **1251**: E1-24.

Oertel V, Knochel C, Rotarska-Jagiela A, Schonmeyer R, Lindner M, van de Ven V, Haenschel C, Uhlhaas P, Maurer K y Linden DE (2010). "Reduced laterality as a trait marker of schizophrenia--evidence from structural and functional neuroimaging." J Neurosci **30**(6): 2289-2299.

Ogawa S, Lee TM, Kay AR y Tank DW (1990). "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation." Proc Natl Acad Sci U S A **87**(24): 9868-9872.

OMS OMdIS- (1998). Schizophrenia and public health.
http://www.who.int/mental_health/media/en/55.pdf.

OMS OMdIS- (2008). Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10), edición de 2008.

Oosterhof NN, Connolly AC y Haxby JV (2016). "CoSMoMVPA: Multi-Modal Multivariate Pattern Analysis of Neuroimaging Data in Matlab/GNU Octave." Front Neuroinform **10**: 27.

Opler LA, Medalia A, Opler MG y Stahl SM (2014). "Pharmacotherapy of cognitive deficits in schizophrenia." CNS Spectr **19**(2): 142-156.

Ou J, Lyu H, Hu M, Li J, Guo W, Guo X, Li L, Zheng J, Wei Q, Liu F, He Z, Wang J, Wu R, Chen J, Hu B, Chen H y Zhao J (2016). "Decreased white matter FA values in the left inferior frontal gyrus is a possible intermediate phenotype of schizophrenia: evidences from a novel group strategy." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.

Owen MJ, Sawa A y Mortensen PB (2016). "Schizophrenia." Lancet **388**(10039): 86-97.

Parkinson B (1996). "Emotions are social." Br J Psychol **87 (Pt 4)**: 663-683.

Parrish TB, Gitelman DR, LaBar KS y Mesulam MM (2000). "Impact of signal-to-noise on functional MRI." Magn Reson Med **44**(6): 925-932.

Penn DL y Combs D (2000). "Modification of affect perception deficits in schizophrenia." Schizophr Res **46**(2-3): 217-229.

Penn DL, Corrigan PW, Bentall RP, Racenstein JM y Newman L (1997). "Social cognition in schizophrenia." Psychol Bull **121**(1): 114-132.

PGC SWGotPGC- (2014). "Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci." Nature **511**(7510): 421-427.

Phan KL, Wager T, Taylor SF y Liberzon I (2002). "Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI." Neuroimage **16**(2): 331-348.

Phan KL, Wager TD, Taylor SF y Liberzon I (2004). "Functional neuroimaging studies of human emotions." CNS Spectr **9**(4): 258-266.

Phillips LK y Seidman LJ (2008). "Emotion processing in persons at risk for schizophrenia." Schizophr Bull **34**(5): 888-903.

Phillips ML, Young AW, Senior C, Brammer M, Andrew C, Calder AJ, Bullmore ET, Perrett DI, Rowland D, Williams SC, Gray JA y David AS (1997). "A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust." Nature **389**(6650): 495-498.

Potvin S, Tikasz A, Lungu O, Dumais A, Stip E y Mendrek A (2015). "Emotion processing in treatment-resistant schizophrenia patients treated with clozapine: An fMRI study." Schizophr Res **168**(1-2): 377-380.

Provine RR (2016). "Laughter as a scientific problem: An adventure in sidewalk neuroscience." J Comp Neurol **524**(8): 1532-1539.

RAE (2014). Diccionario de la lengua española. Madrid, Real Academia Española.

Raichle ME (2015). "The brain's default mode network." Annu Rev Neurosci **38**: 433-447.

Rajarethinam R, Sahni S, Rosenberg DR y Keshavan MS (2004). "Reduced superior temporal gyrus volume in young offspring of patients with schizophrenia." Am J Psychiatry **161**(6): 1121-1124.

Raskin DE (1975). "Bleuler and schizophrenia." Br J Psychiatry **127**: 231-234.

Regier DA, Narrow WE, Rae DS, Manderscheid RW, Locke BZ y Goodwin FK (1993). "The de facto US mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services." Arch Gen Psychiatry **50**(2): 85-94.

Reuter-Lorenz P y Davidson RJ (1981). "Differential contributions of the two cerebral hemispheres to the perception of happy and sad faces." Neuropsychologia **19**(4): 609-613.

Rosenheck R, Dunn L, Peszke M, Cramer J, Xu W, Thomas J y Charney D (1999). "Impact of clozapine on negative symptoms and on the deficit syndrome in refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia." Am J Psychiatry **156**(1): 88-93.

Ruocco AC, Reilly JL, Rubin LH, Daros AR, Gershon ES, Tamminga CA, Pearlson GD, Hill SK, Keshavan MS, Gur RC y Sweeney JA (2014). "Emotion recognition deficits in schizophrenia-spectrum disorders and psychotic bipolar disorder: Findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study." Schizophr Res **158**(1-3): 105-112.

Said CP, Moore CD, Engell AD, Todorov A y Haxby JV (2010). "Distributed representations of dynamic facial expressions in the superior temporal sulcus." J Vis **10**(5): 11.

Salomon JA, Vos T, Hogan DR y cols. (2012). "Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010." Lancet **380**(9859): 2129-2143.

Schmidt A, Diwadkar VA, Smieskova R, Harrisberger F, Lang UE, McGuire P, Fusar-Poli P y Borgwardt S (2014). "Approaching a network connectivity-driven classification of the psychosis continuum: a selective review and suggestions for future research." Front Hum Neurosci **8**: 1047.

Schneider F, Weiss U, Kessler C, Salloum JB, Posse S, Grodd W y Muller-Gartner HW (1998). "Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness." Schizophr Res **34**(3): 133-142.

Schweitzer L, Becker E y Welsh H (1978). "Abnormalities of cerebral lateralization in schizophrenia patients." Arch Gen Psychiatry **35**(8): 982-985.

Seeman P y Lee T (1975). "Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons." Science **188**(4194): 1217-1219.

Shinkareva SV, Malave VL, Mason RA, Mitchell TM y Just MA (2011). "Commonality of neural representations of words and pictures." Neuroimage **54**(3): 2418-2425.

SIGN SIGN- (2013). Management of schizophrenia: a national clinical guideline.

Silver H, Bilker W y Goodman C (2009). "Impaired recognition of happy, sad and neutral expressions in schizophrenia is emotion, but not valence, specific and context dependent." Psychiatry Res **169**(2): 101-106.

Silverstein BH, Bressler SL y Diwadkar VA (2016). "Inferring the Dysconnection Syndrome in Schizophrenia: Interpretational Considerations on Methods for the Network Analyses of fMRI Data." Front Psychiatry **7**: 132.

Singh-Curry V y Husain M (2009). "The functional role of the inferior parietal lobe in the dorsal and ventral stream dichotomy." Neuropsychologia **47**(6): 1434-1448.

Smith SD y Bulman-Fleming MB (2005). "An examination of the right-hemisphere hypothesis of the lateralization of emotion." Brain Cogn **57**(2): 210-213.

Smith SM, Vidaurre D, Beckmann CF, Glasser MF, Jenkinson M, Miller KL, Nichols TE, Robinson EC, Salimi-Khorshidi G, Woolrich MW, Barch DM, Ugurbil K y Van Essen DC (2013). "Functional connectomics from resting-state fMRI." Trends Cogn Sci **17**(12): 666-682.

Spearman C (1987). "The proof and measurement of association between two things. By C. Spearman, 1904." Am J Psychol **100**(3-4): 441-471.

-
- Spiegel DE, Gerard RM, Grayson HM y Gengerelli JA (1962). "Reactions of chronic schizophrenic patients and college students to facial expressions and geometric forms." J Clin Psychol **18**: 396-402.
- Spinks R, Nopoulos P, Ward J, Fuller R, Magnotta VA y Andreasen NC (2005). "Globus pallidus volume is related to symptom severity in neuroleptic naive patients with schizophrenia." Schizophr Res **73**(2-3): 229-233.
- Spitzer RL, Andreasen NC y Endicott J (1978). "Schizophrenia and other psychotic disorders in DSM-III." Schizophr Bull **4**(4): 489-510.
- Sreenivas S, Boehm SG y Linden DE (2012). "Emotional faces and the default mode network." Neurosci Lett **506**(2): 229-234.
- Sullivan PF, Daly MJ y O'Donovan M (2012). "Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications." Nat Rev Genet **13**(8): 537-551.
- Tagliazucchi E y Laufs H (2014). "Decoding wakefulness levels from typical fMRI resting-state data reveals reliable drifts between wakefulness and sleep." Neuron **82**(3): 695-708.
- Takahashi S (2013). "Heterogeneity of schizophrenia: Genetic and symptomatic factors." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **162B**(7): 648-652.
- Tanasescu R, Cottam WJ, Condon L, Tench CR y Auer DP (2016). "Functional reorganisation in chronic pain and neural correlates of pain sensitisation: A coordinate based meta-analysis of 266 cutaneous pain fMRI studies." Neurosci Biobehav Rev **68**: 120-133.
- Taylor SF y MacDonald AW, 3rd (2012). "Brain mapping biomarkers of socio-emotional processing in schizophrenia." Schizophr Bull **38**(1): 73-80.
- Thomas NA, Wignall SJ, Loetscher T y Nicholls ME (2014). "Searching the expressive face: evidence for both the right hemisphere and valence-specific hypotheses." Emotion **14**(5): 962-977.
-

Tikka SK, Nizamie SH, Venkatesh Babu GM, Aggarwal N, Das AK y Goyal N (2017). "Safety and Efficacy of Adjunctive Theta Burst Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Right Inferior Parietal Lobule in Schizophrenia Patients With First-Rank Symptoms: A Pilot, Exploratory Study." J ECT **33**(1): 43-51.

Tong F y Pratte MS (2012). "Decoding patterns of human brain activity." Annu Rev Psychol **63**: 483-509.

Torrey EF (2007). "Schizophrenia and the inferior parietal lobule." Schizophr Res **97**(1-3): 215-225.

Townsend J y Altshuler LL (2012). "Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review." Bipolar Disord **14**(4): 326-339.

Tsoi DT, Lee KH, Khokhar WA, Mir NU, Swalli JS, Gee KA, Pluck G y Woodruff PW (2008). "Is facial emotion recognition impairment in schizophrenia identical for different emotions? A signal detection analysis." Schizophr Res **99**(1-3): 263-269.

Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B y Joliot M (2002). "Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain." Neuroimage **15**(1): 273-289.

Ucok A, Gorwood P y Karadayi G (2012). "Employment and its relationship with functionality and quality of life in patients with schizophrenia: EGOFORS Study." Eur Psychiatry **27**(6): 422-425.

Van Overwalle F, Baetens K, Marien P y Vandekerckhove M (2014). "Social cognition and the cerebellum: a meta-analysis of over 350 fMRI studies." Neuroimage **86**: 554-572.

van Zutphen L, Siep N, Jacob GA, Goebel R y Arntz A (2015). "Emotional sensitivity, emotion regulation and impulsivity in borderline personality disorder: a critical review of fMRI studies." Neurosci Biobehav Rev **51**: 64-76.

Villarreal MF, Drucaroff LJ, Goldschmidt MG, de Achaval D, Costanzo EY, Castro MN, Ladron-de-Guevara MS, Busatto Filho G, Nemeroff CB y Guinjoan SM (2014). "Pattern of brain activation during social cognitive tasks is related to social competence in siblings discordant for schizophrenia." J Psychiatr Res **56**: 120-129.

Vos T, Flaxman AD, Naghavi M y cols. (2012). "Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010." Lancet **380**(9859): 2163-2196.

Wang J, Baucom LB y Shinkareva SV (2013). "Decoding abstract and concrete concept representations based on single-trial fMRI data." Hum Brain Mapp **34**(5): 1133-1147.

Watson KK, Jones TK y Allman JM (2006). "Dendritic architecture of the von Economo neurons." Neuroscience **141**(3): 1107-1112.

Wilcoxon F (1945). "Individual Comparisons by Ranking Methods." Biometrics Bulletin **1**(6): 80-83.

Wildgruber D, Ackermann H, Kreifelts B y Ethofer T (2006). "Cerebral processing of linguistic and emotional prosody: fMRI studies." Prog Brain Res **156**: 249-268.

Wolf DH, Satterthwaite TD, Calkins ME, Ruparel K, Elliott MA, Hopson RD, Jackson CT, Prabhakaran K, Bilker WB, Hakonarson H, Gur RC y Gur RE (2015). "Functional neuroimaging abnormalities in youth with psychosis spectrum symptoms." JAMA Psychiatry **72**(5): 456-465.

Wood SJ, Yung AR, McGorry PD y Pantelis C (2011). "Neuroimaging and treatment evidence for clinical staging in psychotic disorders: from the at-risk mental state to chronic schizophrenia." Biol Psychiatry **70**(7): 619-625.

Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM y Bullmore ET (2000). "Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia." Am J Psychiatry **157**(1): 16-25.

Wyer RS y Srull TK (1984). Handbook of social cognition. Hillsdale, N.J., L. Erlbaum Associates.

Wylie KP y Tregellas JR (2010). "The role of the insula in schizophrenia." Schizophr Res **123**(2-3): 93-104.

Yoon JH, Tamir D, Minzenberg MJ, Ragland JD, Ursu S y Carter CS (2008). "Multivariate pattern analysis of functional magnetic resonance imaging data reveals deficits in distributed representations in schizophrenia." Biol Psychiatry **64**(12): 1035-1041.

Zhang B, Lin P, Shi H, Ongur D, Auerbach RP, Wang X y Yao S (2016). "Mapping anhedonia-specific dysfunction in a transdiagnostic approach: an ALE meta-analysis." Brain Imaging Behav **10**(3): 920-939.

Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM y Correll CU (2013). "Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis." Int J Neuropsychopharmacol **16**(6): 1205-1218.